

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Klisyri 10 mg/g mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram mazila vsebuje 10 mg tirbanibulina.
Ena vrečica vsebuje 2,5 mg tirbanibulina v 250 mg mazila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
propilenglikol 890 mg/g mazila

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo
Belo do belkasto mazilo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Klisyri je indicirano za zdravljenje celih polj nehiperkeratotične, nehipertrofične aktinične keratoze (stopnje 1 po Olsenu) obraza ali lasišča pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Mazilo tirbanibulin se nanese na prizadeti predel obraza ali lasišča enkrat na dan za en cikel zdravljenja, ki traja 5 zaporednih dni. Tanka plast mazila se nanese na predel zdravljenja v velikosti do 25 cm².

Če bolnik odmerek izpusti, mora mazilo nanesti takoj, ko se spomni, nato pa nadaljuje po običajnem urniku. Vendar se mazilo ne sme nanesti več kot enkrat na dan.

Mazila tirbanibulin se ne sme nanesti, dokler si koža ne opomore zaradi morebitnega zdravljenja z drugimi zdravili, postopki ali kirurškimi posegi, prav tako pa se ne sme nanesti na odprte rane ali poškodovano kožo (glejte poglavje 4.4).

Terapevtski učinek je mogoče oceniti približno 8 tednov po začetku zdravljenja. Če zdravljeno območje pri nadaljnjem pregledu približno 8 tednov po začetku cikla zdravljenja ali po njem ne pokaže popolne odstranitve, je treba zdravljenje ponovno oceniti in ponovno pretehtati obravnavo.

Klinični podatki o zdravljenju, daljšem od 1 cikla zdravljenja, ki traja 5 zaporednih dni, niso na voljo (glejte poglavje 4.4). Pri ponovitvi ali razvoju novih lezij na področju zdravljenja je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Posebne populacije

Okvara jeter ali ledvic

Tirbanibulina niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Na podlagi klinične farmakologije in študij *in vitro* odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravilo Klisyri ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo aktinične keratoze.

Način uporabe

Mazilo tirbanibulin je samo za zunanjo uporabo. Preprečiti je treba stik z očmi, ustnicami in notranjostjo nosnic ali ušes.

Ena vrečica je samo za enkratno uporabo in jo je treba po uporabi zavreči (glejte poglavje 6.6).

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik.

Pred nanosom tirbanibulina naj si bolnik predel zdravljenja umije z blagim milom in vodo ter ga osuši. Nekaj mazila iz 1 vrečice za enkratno uporabo se stisne na konico prsta, nato pa se tanka plast enakomerno nanese na celoten predel zdravljenja v velikosti do največ 25 cm².

Mazilo je treba nanesti vsak dan ob približno istem času. Zdravljenega predela se ne sme prevezati ali kako drugače zapreti. Umivanju in dotikanju zdravljenega predela se je treba približno 8 ur po nanosu tirbanibulina izogibati. Po tem obdobju se lahko zdravljeni predel umije z blagim milom in vodo.

Pred in takoj po nanosu mazila si je treba roke oprati z milom in vodo.

Mazilo tirbanibulin se nanaša na obraz ali lasišče. Za informacije o nepravilnem načinu uporabe glejte poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nepravilen način uporabe

Stiku z očmi se je treba izogniti. Mazilo tirbanibulin lahko povzroči draženje oči. Pri nenamernem stiku z očmi je treba oči takoj začeti izpirati z obilico vode, bolnik pa mora čim prej poiskati zdravniško oskrbo.

Mazilo tirbanibulin se ne sme zaužiti. Pri nenamernem zaužitju naj bolnik spiže obilico vode in takoj poišče zdravniško oskrbo.

Mazila tirbanibulin ni dovoljeno nanašati na notranjo strani nosnic, v notranjost ušes ali na ustnice.

Nanos mazila tirbanibulina se ne priporoča, dokler si koža ne opomore zaradi morebitnega zdravljenja z drugimi zdravili, postopki ali kirurškimi posegi, prav tako pa se ne sme nanesti na odprte rane ali poškodovano kožo, kjer je kožna pregrada kompromitirana (glejte poglavje 4.2).

Lokalne kožne reakcije

Po lokalnem nanosu mazila tirbanibulin se lahko pojavijo lokalne kožne reakcije na zdravljene področju, vključno z eritemom, kosmičenjem/luščenjem, nastajanjem krast, otekanjem, erozijo/razjedami in vezikulacijo/pustulacijo (glejte poglavje 4.8). Učinek zdravljenja morda ne bo ustrezno ocenjen, dokler lokalna kožna reakcija ne izzveni.

Izpostavljanje soncu

Zaradi narave bolezni se je treba pretiranemu izpostavljanju sončni svetlobi (vključno s svetilkami za sončenje in solariji) izogibati ali čim bolj zmanjšati.

Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom

Mazilo tirbanibulin je treba pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom uporabljati previdno.

Tveganje napredovanja kožnega raka

Spremenjen izgled aktinične keratoze nakazuje napredovanje v invazivni karcinom ploščatih celic. Klinično atipične lezije za aktinično keratozo ali sum na malignost je treba ustrezno obravnavati.

Propilenglikol

Propilenglikol lahko povzroči draženje kože.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zaradi načina uporabe (lokalno), kratkega trajanja odmerjanja (5 dni), majhne sistemske izpostavljenosti (subnanomolarno povprečje C_{max}), in podatkov *in vitro* je potencial za interakcijo z mazilom tirbanibulin pri največji klinični izpostavljenosti majhen.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tirbanibulina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Mazila tirbanibulina ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se tirbanibulin/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z mazilom tirbanibulin, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku mazila tirbanibulin na plodnost pri ljudeh ni na voljo. V neklinični razvojni študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so se pojavile spremembe, ki nakazujejo na toksičnost za plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mazilo tirbanibulin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bile lokalne kožne reakcije. Lokalne kožne reakcije so vključevale eritem (91%), kosmičenje/luščenje (82%), nastajanje krast (46%), otekanje (39%), erozijo/razjede (12%) in vezikulacijo/pustulacijo (8%) na mestu uporabe. Na področju zdravljenja so poročali še o pruritusu na mestu uporabe (9,1%) in bolečini (9,9%).

Neželeni učinki v obliki preglednice

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Prednostni izraz	Pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	eritem na mestu aplikacije	zelo pogosti
	eksfoliacija (kosmičenje in luščenje) na mestu aplikacije	zelo pogosti
	kraste na mestu aplikacije (krastavost)	zelo pogosti
	oteklina na mestu aplikacije	zelo pogosti
	erozija na mestu aplikacije (vključno z razjedami)	zelo pogosti
	bolečina na mestu aplikacije ^a	pogosti
	pruritus na mestu aplikacije	pogosti
	vezikli na mestu aplikacije (vključno s pustulami)	pogosti

a) Bolečina na mestu aplikacije vključuje bolečino, občutljivost, zbadanje in občutek skelenja na mestu aplikacije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalne kožne reakcije

Večina lokalnih kožnih reakcij je bila prehodnih in blagih do zmernih po resnosti. Po nanosu mazila tirbanibulina so bile incidence lokalnih kožnih reakcij s stopnjo resnosti večjo kot ob izhodišču za eritem (91%), kosmičenje/luščenje (82%), nastajanje krast (46%), otekline (39%), erozijo/razjede (12%) in vezikulacijo/pustulacijo (8%). Hude lokalne kožne reakcije so se pojavile s splošno incidenco 13%. Hude lokalne kožne reakcije, ki so se pojavile z incidenco $> 1\%$, so bile: kosmičenje/luščenje (9%), eritem (6%) in nastajanje krast (2%). Nobene od lokalnih kožnih reakcij ni bilo treba zdraviti.

Na splošno dosežejo lokalne kožne reakcije svoj vrh v 8 dneh po začetku zdravljenja in običajno izzvenijo v 2 do 3 tednih po končanju zdravljenja z mazilom tirbanibulina.

Pruritus in bolečina na mestu nanosa

Dogodki pruritusa in bolečine na mestu nanosa so bili po zmernosti blagi do zmerni in prehodne narave (največkrat so se pojavili v prvih 10 dneh od začetka zdravljenja), večine pa ni bilo treba zdraviti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje po lokalni uporabi mazila tirbanibulina lahko povzroči povečanje incidence in resnosti lokalnih kožnih reakcij. Zaradi majhne sistemske absorpcije tirbanibulina po lokalni uporabi mazila tirbanibulina ni pričakovati sistemskih znakov prevelikega odmerjanja. Obravnava prevelikega odmerjanja naj obsega zdravljenje kliničnih simptomov.

Za informacije o nepravilnih načinih uporabe glejte poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji, drugi kemoterapevtiki, oznaka ATC: D06BX03

Mehanizem delovanja

Z neposredno vezavo na tubulin, ki inducira blokado celičnega cikla in apoptično celično smrt in je povezan s smrtjo proliferacijskih celic, z motenjem signaliziranja Src tirozin kinaze, tirbanibulin zmoti celične mikrotubule.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost tirbanibulina, ki se na obraz ali lasišče nanaša 5 zaporednih dni, so preučili v 2 ključnih, randomiziranih, dvojno slepih, z vehiklom nadzorovanih študijah III. faze (KX01-AK-003 in KX01-AK-004), ki vključujeta 702 odrasla bolnika (353 bolnikov je bilo zdravljenih s tirbanibulinom in 349 bolnikov je bilo zdravljenih z vehiklom).

Bolniki so imeli 4 do 8 klinično običajnih, vidnih, diskretnih, nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih, aktiničnih keratoznih lezij na neprekinjenih 25 cm² področja zdravljenja na obrazu ali lasišču. Vsak načrtovani dan odmerjanja je bilo mazilo naneseno na celoten predel zdravljenja. V skupini s tirbanibulinom je bila povprečna starost 69 let (razpon 46 do 90 let) in 96% bolnikov je imelo tip kože po Fitzpatricku I, II ali III. Učinkovitost, izmerjena kot stopnja popolne (primarni opazovani dogodek) in delne odstranitve, je bila ocenjena na 57. dan.

Na 57. dan so imeli bolniki, zdravljeni s tirbanibulinom, značilno večje stopnje popolne in delne odstranitve kot bolniki, zdravljeni z vehiklom ($p < 0,0001$) (glejte preglednico 2). V primerjavi z obraznimi lezijami je bila učinkovitost lezij na lasišču manjša, a še vedno statistično značilna (glejte preglednico 3).

Preglednica 2: Stopnje popolne in delne odstranitve na 57. dan, populacija ITT (združeni podatki za študiji KX01-AK-003 in KX01-AK-004)

	Splošno (obraz in lasišče)	
	Tirbanibulin 10 mg/g mazilo (N = 353)	Vehikel (N = 349)
Stopnja popolne (100%) odstranitve ^a	49% ^c	9%
Stopnja delne ($\geq 75\%$) odstranitve ^b	72% ^c	18%

ITT = z namenom zdravljenja (Intent-to-Treat)

- a) Stopnja popolne odstranitve je bila opredeljena kot delež bolnikov brez (z nič) klinično vidnih lezij aktinične keratoze na predelu zdravljenja.
- b) Stopnja delne odstranitve je bila opredeljena kot odstotek bolnikov, pri katerih je bilo odstranjenih 75 ali več odstotkov izhodiščnih lezij aktinične keratoze na predelu zdravljenja.
- c) $p < 0,001$; v primerjavi z vehiklom po metodi Cochran-Mantel-Hansel, razvrščeno po anatomskih področjih in študiji.

Preglednica 3: Stopnja popolne in delne odstranitve na 57. dan po anatomskih področjih, populaciji ITT (združeni podatki za študiji KX01-AK-003 in KX01-AK-004)

Področje	Stopnja popolne (100%) odstranitve		Stopnja delne ($\geq 75\%$) odstranitve	
	Tirbanibulin 10 mg/g mazilo (N = 353)	Vehikel (N = 349)	Tirbanibulin 10 mg/g mazilo (N = 353)	Vehikel (N = 349)
Obraz n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95% IZ)	56% (49% - 62%) ^a	10% (6% - 14%)	78% (72% - 83%) ^a	21% (16% - 26%)
Lasišče n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95% IZ)	36% (27% - 45%) ^a	6% (3% - 13%)	61% (51% - 70%) ^a	13% (7% - 20%)

IZ = interval zaupanja; ITT = z namenom zdravljenja

- a) $p < 0,001$; v primerjavi z vehiklom po metodi Cochran-Mantel-Hansel, razvrščeno po študiji.

V posamičnih študijah so bile stopnje celotne in delne odstranitve na 57. dan (primarni in ključni sekundarni opazovani dogodki v teh študijah) statistično značilno večji v skupini, zdravljeni s tirbanibulinom v primerjavi s skupino, zdravljeno z vehiklom ($p \leq 0,0003$), tako skupno in za področje zdravljenja (obraz ali lasišče).

Dolgoročna učinkovitost

Na 57. dan je skupaj 204 bolnikov doseglo popolno odstranitev lezij aktinične keratoze na predelu zdravljenja (174 zdravljenih s tirbanibulinom in 30 zdravljenih z vehiklom) in so bili primerni za 1-letno obdobje spremljanja varnosti in oceno ohranjene učinkovitosti z oceno lezij aktinične keratoze na predelu zdravljenja.

Po enem letu je bil delež ponovitve pri bolnikih, zdravljenih s tirbanibulinom, 73 %. Stopnja ponovnega pojava za lezije na lasišču je bila večja kot za obrazne lezije. Pri bolnikih, pri katerih se je bolezen pojavila ponovno, jih je imelo 86% 1 ali 2 leziji. Nadalje je 48% bolnikov, pri katerih se je pojav ponovil, poročalo, da vsaj 1 lezija ni bila opredeljena v času začetnega zdravljenja (tj. lezije, ki so se pojavile na novo in so se štele za ponovni pojav).

Tveganje za napredovanje karcinoma ploščatih celic

Do 57. dne ni bilo poročil o karcinomu ploščatih celic na predelu zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih s tirbanibulinom (0 od 353 bolnikov) ali vehiklom (0 od 349 bolnikov). Pri 1 bolniku so pri oceni na

57. dan opisali en izolirani primer karcinoma ploščatih celic na predelu zdravljenja; raziskovalec tega dogodka ni uvrstil kot povezanega z zdravljenjem s tirbanibulinom.

Starejša populacija

Od 353 bolnikov, zdravljenih s tirbanibulinom v 2 izvedenih randomiziranih, dvojno slepih, z vehiklom nadzorovanih študijah III. faze je bilo 246 bolnikov (70%) starih 65 let ali več. Med mlajšimi in starejšimi bolniki niso opazili splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Klisyri za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje aktinične keratoze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mazilo tirbanibulin se je pri 18 bolnikih z aktinično keratozo po lokalnem nanosu enkrat na dan za 5 zaporednih dni na površini 25 cm² minimalno absorbiralo. Koncentracije tirbanibulina v plazmi so bile v stanju dinamičnega ravnovesja nizke (povprečna največja koncentracija [C_{max}] 0,258 ng/ml ali 0,598 nM in AUC_{0-24h} 4,09 ng·h/ml).

Porazdelitev

Vezava tirbanibulina na plazemske beljakovine pri človeku je približno 88%.

Biotransformacija

Tirbanibulin *in vitro* pretežno presnavlja CYP3A4 in v manjši meri CYP2C8. Glavne presnovne poti sta N-debenzilacija in hidrolizne reakcije. Najpomembnejši presnovki so bili opredeljeni pri bolnikih z aktinično keratozo v farmakokinetični študiji največje uporabe in so pokazali minimalno sistemsko izpostavljenost.

Študije *in vitro* kažejo, da tirbanibulin ne zavira ali inducira encimov citokroma P450 in pri največji klinični izpostavljenosti ni zaviralec transporterjev iztoka in privzema.

Izločanje

Izločanje tirbanibulina pri ljudeh ni bilo v celoti značilno.

Okvara jeter in ledvic

Uradnih študij mazila tirbanibulina pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic niso izvedli. Zaradi majhne sistemske izpostavljenosti tirbanibulinu po lokalnem nanosu mazila tirbanibulina enkrat na dan 5 dni spremembe v delovanju jeter ali ledvic verjetno ne bodo vplivale na izločanje tirbanibulina. Zato prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Tirbanibulin je bil pri živalih zmeren kontaktni senzibilizator, vendar pri ljudeh tega niso potrdili.

Tirbanibulin ni bil mutagen, a je v študijah mikronukleusov in genotoksičnosti induciral kromosomsko poškodbo. Podrobna testiranja so pokazala, da je tirbanibulin klastogen/anevgen in povezan s pragom, pod katerim ne pride do indukcije genotoksičnih dogodkov. *In vivo* se je genotoksičnost pojavila pri

ravnih plazme, ki je bila > 20-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh v farmakokinetičnih študijah z največjo uporabo.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih se je toksičnost za zarodek in plod, vključno z deformacijo fetusa, pojavila pri večkratniku, ki je bil 22-krat in 65-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh v študiji farmakokinetike pri največji uporabi pri ljudeh. V prednatalnih in postnatalnih razvojnih študijah pri podganah so opazili zmanjšanje plodnosti in večjo embrio-fetalno smrtnost pri potomcih zdravljenih samic.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je v farmakokinetični študiji največje uporabe pri ljudeh pri večkratniku, 58-krat večjim od izpostavljenosti pri ljudeh, prišlo do zmanjšanja mase testisov, ki je koreliralo z zmanjšanim številom semenčic, zmanjšano gibljivostjo semenčic, večjo incidenco nenormalnih semenčic in povečano incidenco degeneracije semenskega epitelijskega, kar kaže na toksičnost za plodnost samcev. Vendar pa ni prišlo do sprememb pri indeksih parjenja ali plodnosti samcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

propilenglikol
glicerol monostearat 40-55

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečice z notranjo plastjo linearnega polietilena nizke gostote. Ena vrečica vsebuje 250 mg mazila.

Pakiranja s 5 vrečicami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Vrečice po prvi uporabi zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1558/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija varnosti zdravila po odobritvi dovoljenja za promet (PASS): da bi nadalje raziskal tveganje za napredovanje aktinične keratoze (AK) v karcinom ploščatih celic (SCC) pri odraslih bolnikih z nehiperkeratotično, nehipertrofično aktinično keratozo (AK), zdravljeno s tirbanibulinom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate multicentrične, randomizirane, za raziskovalce zaslepljene, aktivno	Q4 2027

nadzorovane študije M-14789-41 4. faze z vzporednimi skupinami, izvedene v skladu z dogovorjenim protokolom.	
--	--

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z 10 mg/g MAZILA

1. IME ZDRAVILA

Klisyri 10 mg/g mazilo
tirbanibulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 2,5 mg tirbanibulina v 250 mg mazila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

propilenglikol
glicerol monostearat 40-55

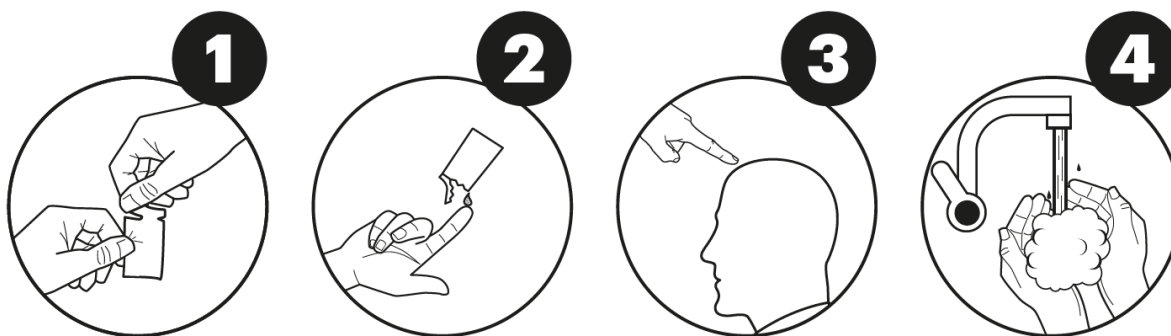
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mazilo
5 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo. Vrečico po uporabi zavržite.

Natisnjeno na notranjosti pokrova kartonske škatle:



Odprite vrečico.
Nekoliko mazila si stisnite na konico prsta.
Nanesite mazilo na prizadeti predel.
Umijte si roke.
Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1558/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

klisyri

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Klisyri 10 mg/g mazilo
tirbanibulin
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

250 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klisyri 10 mg/g mazilo tirbanibulin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Klisyri in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Klisyri
3. Kako uporabljati zdravilo Klisyri
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klisyri
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Klisyri in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Klisyri vsebuje učinkovino tirbanibulin. Uporablja se za zdravljenje blage aktinične keratoze pri odraslih. Aktinična keratoza so grobi predeli kože, ki so se razvili pri ljudeh, ki so bili predolgo izpostavljeni premočnemu soncu. Zdravilo Klisyri se lahko uporablja samo za plosko aktinično keratozo na obrazu in lasišču.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Klisyri

Ne uporabljajte zdravila Klisyri

- če ste alergični na tirbanibulin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Klisyri se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravila Klisyri ne uporabljajte na predelu, ki ga želite zdraviti, dokler ne okreva od morebitnih predhodnih zdravil, postopkov ali kirurškega zdravljenja. Zdravila Klisyri ne nanašajte na odprte rane ali poškodovano kožo.
- Temeljito si umijte roke, če se dotaknete mesta, kamor ste nanesli mazilo.
- Zdravilo Klisyri ne sme priti v oči. Če po nesreči pride v oči, jih izpirajte z obilico vode, čim prej poiščite zdravniško pomoč in s seboj vzemite to navodilo.
- Mazila ne nanašajte na notranjo stran nosnic, v ušesa ali na ustnice. Če se mazilo po nezgodi dotakne katerega od teh predelov, ga odstranite z izpiranjem z vodo.
- Tega zdravila ne smete zaužiti. Če zdravilo nenamerno zaužijete, spijte obilico vode, poiščite zdravniško pomoč in s seboj vzemite to navodilo.
- Zdravniku povejte, če imate težave z imunskim sistemom.

- Spremljajte pojav novih pordelih predelov, ki se luščijo, odprtih ran in vzbočenih ali bradavičastih rašč okoli predela zdravljenja. Če jih opazite, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Po uporabi zdravila Klisyri se čim bolj izogibajte dejavnostim, ki bi lahko povzročile pretirano znojenje, in sončni svetlobi (vključno s svetilkami za sončenje in solariji). Ko ste zunaj, nosite zaščitna oblačila in pokrivalo.
- Po uporabi zdravila Klisyri zdravljenega področje ne povijajte.
- Ne nanesite več mazila, kot je svetoval zdravnik.
- Mazila ne nanašajte več kot enkrat na dan.
- Še približno 8 ur po nanosu mazila ne dovolite drugim ljudem ali domačim živalim, da se dotikajo zdravljenega področja. Pri dotikanju zdravljenega področja je treba predel na drugi osebi ali domači živali, na katerem je prišlo do stika, umiti.
- Obrnite se na zdravnika, če dobite hude kožne reakcije na to zdravilo na zdravljenem predelu (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let, saj ti ne dobijo aktinične keratoze.

Druga zdravila in zdravilo Klisyri

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Če ste predhodno uporabljali zdravilo Klisyri ali podobna zdravila, to zdravniku povejte pred začetkom zdravljenja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Klisyri ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi imelo to zdravilo vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Klisyri vsebuje propilenglikol

Propilenglikol lahko povzroči draženje kože.

3. Kako uporabljati zdravilo Klisyri

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

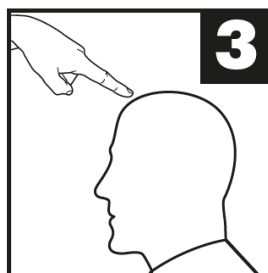
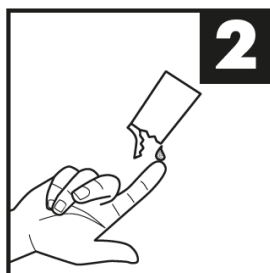
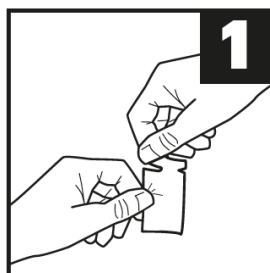
To zdravilo je namenjeno obravnavi do 25 cm² predela v le enem petdnevnem ciklu zdravljenja. Če na zdravljenem območju ne dosežemo popolne odstranitve v približno 8 tednih po začetku cikla zdravljenja ali če pride do razvoja novih lezij na zdravljenem območju, mora zdravnik zdravljenje ponovno presoditi in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Na prizadeti del obraza ali lasišča enkrat na dan 5 zaporednih dni nanašajte tenko plast zdravila Klisyri. Ena vrečica vsebuje dovolj mazila, da prekrije predel zdravljenja. Odprte vrečice ne hranite za kasnejšo uporabo, četudi še vsebuje mazilo.

Navodila za nanos:

1. Pred nanosom mazila si roke umijte z milom in vodo.
2. Prizadet predel umijte z blagim milom in vodo in ga nežno osušite.
3. Vsakič, ko zdravilo nanašate, odprite novo vrečico.
4. Vrečico odprite vzdolž perforacij (slika 1).
5. Nekoliko mazila si stisnite na konico prsta (slika 2).
6. Na celoten prizadeti predel enakomerno nanesite tanko plast mazila (slika 3).

7. Roke si umijte z milom in vodo takoj po nanosu mazila (slika 4).
8. Zdravljenega predela ne umivajte in se ga ne dotikate približno 8 ur. Po tem času lahko zdravljeni predel umijete z blagim milom in vodo.
9. Po nanosu zdravila Klisyri zdravljenega predela ne povijajte.
10. Zgornje korake ponavljajte vsak dan zdravljenja ob istem času dneva.



Če ste uporabili večji odmerek zdravila Klisyri, kot bi smeli

Zdravljeno področje umijte z blagim milom in vodo. Če se pojavijo hude kožne reakcije, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Klisyri

Če izpustite odmerek, mazilo nanesite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte po običajnem urniku. Mazila ne nanašajte več kot enkrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po uporabi tega zdravila se lahko na koži, kamor ste mazilo nanesli, pojavijo neželeni učinki. Ti neželeni učinki se lahko slabšajo še do 8 dni po začetku zdravljenja, običajno pa izginejo v 2 do 3 tednih po koncu zdravljenja. Če se ti neželeni učinki poslabšajo, se posvetujte z zdravnikom.

Najpogostejši neželeni učinki na predelu zdravljenja:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- rdečina (eritem)
- luščenje kože (kosmičenje)
- kraste (krastavost)
- otekline
- izguba vrhnje plasti kože (erozija, razjeda)

Drugi možni neželeni učinki na predelu zdravljenja:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina (občutljivost, zbadanje ali občutek sklenja)
- srbenje (pruritus)
- mehurji (vezikli, pustule)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Klisyri

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli ali nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Samo za enkratno uporabo. Odprte vrečice ne uporabljajte ponovno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klisyri

- Učinkovina je tirbanibulin. Ena vrečica vsebuje 2,5 mg tirbanibulina v 250 mg mazila. En gram mazila vsebuje 10 mg tirbanibulina.
- Drugi sestavini sta propilenglikol in glicerol monostearat 40-55.

Izgled zdravila Klisyri in vsebina pakiranja

Ena vrečica zdravila Klisyri vsebuje 250 mg belega do belkastega mazila.

Ena škatla vsebuje 5 vrečic iz polietilenske/aluminijaste folije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Španija

Proizvajalec

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstrasse 3

21465 Reinbek

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

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

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

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

Danmark/ Norge/ Suomi/Finland/ Sverige

Almirall ApS

Tlf/ Puh/Tel: +45 70 25 75 75

Deutschland

Almirall Hermal GmbH

Tel.: +49 (0)40 72704-0

France

Almirall SAS

Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland

Almirall, 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>