

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Klisyri 10 mg/g маз

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам маз съдържа 10 mg тирбанибулин (tirbanibulin).
Всяко саше съдържа 2,5 mg тирбанибулин в 250 mg маз.

Помощни вещества с известно действие

Пропиленгликол 890 mg/g маз

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Бяла до почти бяла маз.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Klisyri е показан за лечение на участък от кожата на лицето или скалпа с нехиперкератотична, нехипертрофична актинична кератоза (степен 1 по Olsen) при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тирбанибулин под формата на маз трябва да се прилага на засегнатия участък от лицето или скалпа веднъж на ден за един цикъл на лечение от 5 последователни дни. Трябва да се нанесе тънък слой маз, за да се покрие участъка за лечение с площ до 25 cm².

Ако се пропусне доза, пациентът трябва да нанесе мазта веднага щом се сети и след това трябва да продължи с редовния график. Мазта, обаче, не трябва да се нанася повече от веднъж на ден.

Мазта с тирбанибулин не трябва да се прилага, докато кожата не е оздравяла от лечението с предишен лекарствен продукт, процедура или хирургическо лечение и не трябва да се нанася върху открити рани или нарушена кожа (вж. точка 4.4).

Терапевтичният ефект може да се оцени приблизително 8 седмици след започване на лечението. Ако в лекувания участък не се наблюдава пълно изчистване при контролния

преглед, около 8 седмици след започване на цикъла на лечение или след това, лечението трябва да бъде оценено повторно и да се преразгледа лечението.

Няма клинични данни относно лечението за повече от 1 курс на лечение от 5 последователни дни (вж. точка 4.4). Ако възникне рецидив, или ако се образуват нови лезии в рамките на третирания участък, трябва да се обмислят други възможности за лечение.

Специални популации

Чернодробно или бъбречно увреждане.

Тирбанибулин не е проучван при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. На база на клиничната фармакология и *in vitro* проучвания, не са необходими корекции на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Klisyri в педиатричната популация за показанието актинична кератоза.

Начин на приложение

Тирбанибулин под формата на маз е само за външно приложение. Контактът с очите, устните и вътрешната страна на ноздрите или ушите трябва да се избягва.

Всяко саше е само за еднократна употреба и трябва да бъде изхвърлено след употреба (вж. точка 6.6).

Лечението трябва да се започне и да се наблюдава от лекар.

Преди нанасяне на тирбанибулин пациентите трябва да измият участъка за лечение с мек сапун и вода и да я подсушат. Малко количество от мазта в 1 саше за еднократна употреба трябва да се изстиска на върха на пръста и да се нанесе тънък слой равномерно по целия участък за лечение с максимална големина до 25 cm².

Мазта трябва да се нанася приблизително по едно и също време всеки ден. Третираният участък не трябва да се превързва или да се закрива по друг начин. Измиването и докосването на третирания участък трябва да се избягва приблизително 8 часа след нанасяне на тирбанибулин. След този период третирания участък може да се измие с мек сапун и вода.

Ръцете трябва да се измият със сапун и вода преди и веднага след нанасяне на мазта.

Тирбанибулин под формата на маз е за приложение върху лицето или скалпа. За информация относно неправилните пътища на въвеждане вижте точка 4.4.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неправилен път на въвеждане

Трябва да се избягва контакт с очите. Тирбанибулин под формата на маз може да предизвика дразнене на очите. При инцидентен контакт с очите те трябва да бъдат изплакнати веднага с голямо количество вода, а пациентът трябва да потърси лекарска помощ възможно най-скоро.

Тирбанибулин под формата на маз не трябва да бъде погълчана. Ако възникне инцидентно погълчане, пациентът трябва да пие обилно количество вода и да потърси лекарска помощ.

Тирбанибулин под формата на маз не трябва да се използва за мазане по вътрешната страна на ноздрите, по вътрешната част на ушите или върху устните.

Нанасянето на тирбанибулин под формата на маз не се препоръчва, докато кожата не е оздравяла от лечението с друг лекарствен продукт преди това, процедура или хирургическо лечение и не трябва да се нанася върху открити рани или нарушена кожа, където кожната бариера е компрометирана (вж. точка 4.2).

Локални кожни реакции

Локалните кожни реакции в третирания участък, включително еритем, образуване на люспи/лющене, образуване на крусти, оток, ерозия/разязвяване и образуване на везикули/пустули може да възникнат след локално приложение на тирбанибулин под формата на маз (вж. точка 4.8). Ефектът от лечението може да не бъде адекватно оценен до отшумяването на локалните кожни реакции.

Излагане на слънце

Поради естеството на заболяването прекомерното излагане на слънчева светлина (включително ултравиолетови лампи и солариуми) трябва да се избягва или да се сведе до минимум.

Имунокомпрометирани пациенти

Тирбанибулин под формата на маз трябва да се използва внимателно при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка 4.2).

Риск от прогресия към рак на кожата

Промените във външния вид на актиничната кератоза биха могли да предположат прогресия към инвазивен плоскоклетъчен карцином. Клинично атипичните за актинична кератоза лезии или такива, съмнителни за злокачествено заболяване трябва да се лекуват по подходящ начин.

Пропиленгликол

Пропиленгликол може да причини дразнене на кожата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания на взаимодействията.

Предвид пътя на въвеждане (локално), краткото времетраене на прилагането (5 дни), ниската системна експозиция (субнаномоларна средна C_{max}), и данните *in vitro*, има нисък потенциал за взаимодействие с тирбанибулин под формата на маз при максимална клинична експозиция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на тирбанибулин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Тирбанибулин под формата на маз не се препоръчва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали тирбанибулин/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с тирбанибулин под формата на маз, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са налични данни за хора относно ефекта на тирбанибулин под формата на маз върху фертилитета. При неклинечно проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове са наблюдавани промени, които се считат за показателни за наличие на токсичност по отношение на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тирбанибулин под формата на маз не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции включват локални кожни реакции. Локалните кожни реакции включвали еритем (91%), образуване на люспи/лющене (82%), образуване на крусти (46%), оток (39%), ерозия/разязвяване (12%) и образуване на везикули/пустули (8%) на мястото на приложение. Освен това е съобщавано за сърбеж на мястото на приложение (9,1%) и болка (9,9%) в третирания участък.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В Таблица 1 се изброяват нежеланите реакции, които са съобщавани в клинични проучвания. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас на MedDRA	Предпочитан термин	Честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Еритем на мястото на приложение	Много чести
	Ексфолиране на мястото на приложение (образуване на люспи и лющене)	Много чести
	Образуване на корички (крусти) на мястото на приложение	Много чести
	Оток на мястото на приложение	Много чести
	Ерозия на мястото на приложение (включва язва)	Много чести
	Болка на мястото на приложение ^a	Чести
	Сърбеж на мястото на приложение	Чести
	Мехурчета на мястото на приложение (включително пустули)	Чести

а) Болка на мястото на приложение включва болка, чувствителност, усещане за парене на мястото на приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Локални кожни реакции

Повечето локални кожни реакции са преходни, леки до умерени по степен на тежест. След нанасянето на тирбанибулин под формата на маз, честотата на проява на локалните кожни реакции, на които степента на тежест е по-голям от колкото на изходното ниво, са следните: еритем (91%), образуване на люспи/лющене (82%), образуване на корички (46%), подуване (39%), ерозия/разязвяване (12%) и образуване на везикули/пустули (8%). Тежки локални кожни реакции са възникнали с обща честота на проява 13%. Тежка степен локални кожни реакции, които са възникнали с честота >1%, са: образуване на люспи/лющене (9%), еритем (6%) и образуване на корички (2%). Никоя от локалните кожни реакции не е изисквала лечение.

Като цяло, локалните кожни реакции са имали пик на ден 8 след започване на лечението и обикновено са отшумявали в рамките на 2 до 3 седмици след завършване на лечението с тирбанибулин под формата на маз.

Сърбеж на мястото и болка

Събитията на сърбеж на мястото на приложение и болка са леки до умерени по степен на тежест, преходни по характер (повечето са възниквали по време на първите 10 дни след започване на лечението), а по-голямата част от тях не са изисквали лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането след локално нанасяне на тирбанибулин под формата на маз може да предизвика повишаване в честотата и тежестта на локалните кожни реакции. Не се очакват системни признаци на предозиране след локално нанасяне на тирбанибулин под формата на маз поради ниската системна абсорбция на тирбанибулин. Овлабяването на предозирането трябва да се състои в лечение на клиничните симптоми.

За информация относно неправилните пътища на въвеждане вижте точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибиотици и химиотерапевтици за дерматологична употреба, други химиотерапевтици, АТС код: D06ВХ03

Механизъм на действие

Тирбанибулин разрушава микротубулите чрез директно свързване към тубулин, който предизвиква спиране на клетъчния цикъл и апоптотична смърт на пролиферативните клетки и е свързан с нарушаване на сигнализирането с участието на Src тирозин киназа.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на тирбанибулин, нанесен на лицето или скалпа в продължение на 5 последователни дни, е проучена в 2 основни рандомизирани, двойнослепи, контролирани с вехикулум проучвания Фаза III (КХ01-АК-003 и КХ01-АК-004), включващи 702 възрастни пациенти (353 пациенти, лекувани с тирбанибулин, и 349 пациенти, третирани с вехикулум).

Пациентите имат от 4 до 8 клинично типични, видими, дискретни, нехиперкератотични, нехипертрофични, лезии на актинична кератоза в рамките на непрекъснат участък за лечение от 25 cm² по лицето или скалпа. На всеки планиран ден за прилагане, мазта се нанася върху целия участък за лечение. В групата на тирбанибулин средната възраст е 69 години (диапазон 46 до 90 години) и 96% от пациентите имат кожа тип Fitzpatrick I, II или III. Ефикасността, измерена като честота на пълно (първична крайна точка) и частично изчистване, са оценени на ден 57.

На ден 57 пациентите, лекувани с тирбанибулин, имат статистически значимо по-висока честота на пълно и частично изчистване, отколкото пациентите, третирани с вехикулум ($p < 0,0001$). (вж. Таблица 2). Ефикасността е по-ниска при лезиите по скалпа в сравнение с лезиите по лицето, макар все пак да е статистически значима (вж. Таблица 3).

Таблица 2: Честота на пълно и частично изчистване на ден 57 ИТТ популация (сборни данни от КХ01-АК-003 и КХ01-АК-004)

	Като цяло (лице и скалп)	
	Тирбанибулин 10 mg/g маз (N=353)	Вехикулум (N=349)
Честота на пълно (100%) изчистване ^a	49% ^c	9%
Честота на частично ($\geq 75\%$) изчистване ^b	72% ^c	18%

ИТТ = с намерение за лечение

- Честота на пълно изчистване е дефинирана като част от пациентите с никакви (нула) клинично видими лезии на актинична кератоза в участъка за лечение.
- Честота на частично изчистване е дефинирана като процент от пациентите, при които 75% или повече от общия брой на лезиите актинична кератоза на изходното ниво в участъка за лечение са изчистени.
- $p < 0,0001$; в сравнение с лекарството-носител, определена чрез теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифицирани по анатомично местоположение и проучване.

Таблица 3: Честота на пълно и частично изчистване на 57-я ден по анатомично място, ИТТ популация (сборни данни от КХ01-АК-003 и КХ01-АК-004)

Местоположение	Честота на пълно (100%) изчистване		Честота на частично ($\geq 75\%$) изчистване	
	Тирбанибулин 10 mg/g маз (N=353)	Вехикулум (N=349)	Тирбанибулин 10 mg/g маз (N=353)	Вехикулум (N=349)
Лице n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95% CI)	56% (49% - 62%) ^a	10% (6% - 14%)	78% (72% - 83%) ^a	21% (16% - 26%)
Скалп n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95% CI)	36% (27% - 45%) ^a	6% (3% - 13%)	61% (51% - 70%) ^a	13% (7% - 20%)

CI=доверителен интервал; ИТТ=с намерение за лечение

a) $p < 0,0001$; сравнено с вехикулум, по Cochran-Mantel-Haenszel, стратифицирано по проучване.

В индивидуалните проучвания честотата на общо и частично изчистване на 57-я ден (първичните и ключовите вторични крайни точки в тези проучвания) е статистически значимо по-висока в групата, лекувана с тирбанибулин, в сравнение с групата на вехикулум ($p \leq 0,0003$), както цялостно, така и по местоположение на мястото на лечение (лице или скалп).

Дългосрочна ефикасност

Общо 204 пациенти са постигнали пълно изчистване на лезиите на актинична кератоза в третирания участък на ден 57 (174 лекувани с тирбанибулин и 30 лекувани с вехикулум) и са подходящи за 1-годишен период на проследяване с цел мониторинг на безопасността и за оценка на трайната ефикасност чрез оценяване на лезиите на актинична кератоза в третирания участък.

След една година честотата на рецидивите при пациентите, лекувани с тирбанибулин, е 73%. Има по-висока честота на рецидивите на лезиите по скалпа в сравнение с лезиите по лицето. От пациентите, които са получили рецидив, 86% имат 1 или 2 лезии. Освен това, 48% от пациентите са съобщили за най-малко 1 лезия, която не е идентифицирана към момента на първоначалното лечение (т.е. нововъзникващи лезии, считани като рецидиви).

Риск от прогресия до плоскоклетъчен рак (SCC)

До ден 57, няма съобщения за SCC в третирания участък при пациентите, лекувани с тирбанибулин (0 от 353 пациенти) или на лекарството-носител (0 от 349 пациенти). Един изолиран случай на SCC в третирания участък е съобщен при 1 пациент след оценката на ден 57 - това събитие е оценено от изследователя като несвързано с лечението с тирбанибулин.

Старческа възраст

От 353 пациенти, лекувани с тирбанибулин в проведените 2 рандомизирани, двойнослепи, контролирани с вехикулум проучвания Фаза III, 246 пациенти (70%) са на 65 или повече години. Не са наблюдавани цялостни различия по отношение на безопасността или ефикасността между по-младите и по-възрастните пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Klisygi във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на актинична кератоза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тирбанибулин под формата на маз има минимална абсорбция при 18 пациенти с актинична кератоза след локално нанасяне веднъж дневно за 5 последователни дни върху площ от 25 cm². Плазмената концентрация на тирбанибулин в стационарно състояние е ниска (средна максимална концентрация [C_{max}] 0,258 ng/ml или 0,598 nM и AUC_{0-24 ч.} 4,09 ng·h/ml).

Разпределение

Свързването на тирбанибулин с човешките плазмени протеините е приблизително 88%.

Биотрансформация

In vitro, тирбанибулин се метаболизира главно чрез CYP3A4, и в по-малка степен чрез CYP2C8. Основните метаболитни пътища са реакции на N-дебензилиране и хидролиза. Най-важните метаболити са охарактеризирани при пациенти с актинична кератоза във фармакокинетично проучване в условия на максимално използване и са показали минимална системна експозиция.

In vitro проучванията показват, че тирбанибулин не инхибира и не индуцира цитохром P450 ензимите и не е инхибитор на ефлуксните и ъптейк транспортерите при максимални клинични експозиции.

Елиминиране

Елиминирането на тирбанибулин не е напълно охарактеризирано при хора.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на тирбанибулин под формата на маз при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Поради ниската системна експозиция на тирбанибулин след локално нанасяне на тирбанибулин под формата на маз веднъж дневно за 5 дни, промените в чернодробната или бъбречната функция няма вероятност да окажат някакъв ефект върху елиминирането на тирбанибулин. Затова, корекции на дозата не се считат за необходими (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно прилагане. Тирбанибулин е умерен контактен сенсibiliзатор при животните, но това не е потвърдено при хора.

Тирбанибулин не е мутагенен, но е индуцирал хромозомно увреждане и микроядра в проучвания за генотоксичност. В резултат на проведено подробно изпитване се предполага, че тирбанибулин е кластогенен/анеугенен и има праг, под който няма индукция на генотоксични събития. *In vivo*, генотоксичността възниква при плазмени нива > 20 пъти по-високи от експозицията при хора във фармакокинетичното проучване за максимална употреба. При проучвания на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци, ембрионална и фетална токсичност, включително фетални малформации, възникват при много от тях при експозиции 22 пъти и 65 пъти по-високи от тази при хора при фармакокинетичното проучване за максимална употреба при хората. При едно проучване на пре- и постнатално развитие при

плъхове е наблюдавано намаление на фертилитета и увеличение на ембриофеталния леталитет в поколението на лекувани женски.

При проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове е наблюдавано многократно намаляване в теглото на тестисите, което корелира с намален брой сперматозоиди, намален мотилитет на сперматозоидите, повишена честота на поява на абнормални сперматозоиди и повишена честота на дегенерация на семенния епител, считана за показателна за токсичност по отношение на фертилитета при мъжките, при експозиция 58 пъти повече от тази при хора във фармакокинетичното проучване за максимална употреба при хората. Все пак, няма промени в чифтосването при мъжките или коефициентите на фертилност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пропиленгликол
Глицеролмоноостеарат 40-55

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета с вътрешен слой от линеен полиетилен с ниска плътност. Всяко саше съдържа 250 mg маз.

Опаковки по 5 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Сашетата трябва да се изхвърлят след първата употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1558/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 Юли 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Германия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се изследва допълнително риска от прогресия на актиничната кератоза (АК) в плоскоклетъчен карцином (SCC) при възрастни пациенти с нехиперкератотична нехипертрофична актинична кератоза (АК), лекувани с тирбанибулин, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от многоцентровото, рандомизирано, заслепено за изследователя, активно-контролирано, с паралелни групи проучване фаза 4 – M-14789-41, проведено според съгласуван протокол.</p>	<p>второ полугодие на 2026</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ОТ 10 mg/g МАЗ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Klisyri 10 mg/g маз
тирбанибулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 2,5 mg тирбанибулин в 250 mg маз.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пропиленгликол
Глицеролмоностеарат 40-55

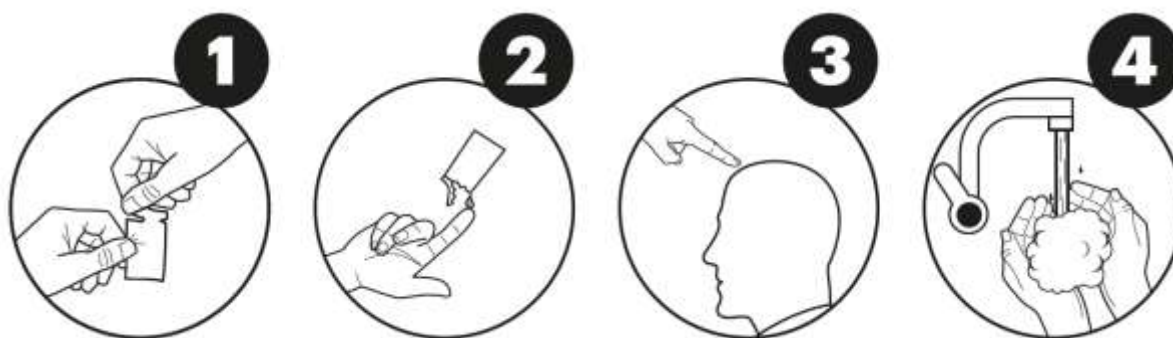
4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз
5 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба. Изхвърлете сашето след употреба.

Да се отпечата на вътрешната страна на капака на картонената опаковка:



Отворете сашето
Изстискайте малко маз на върха на пръста си
Нанесете мазта върху засегнатия участък
Измийте ръцете си
Вижте листовката за допълнителна информация.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1558/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Klisyri

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Klisyri 10 mg/g маз
тирбанибулин
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Klisyri 10 mg/g маз

тирбанибулин
(tirbanibulin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Klisyri и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Klisyri
3. Как да използвате Klisyri
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Klisyri
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Klisyri и за какво се използва

Klisyri съдържа активното вещество тирбанибулин. То се използва за лечение на лека форма на актинична кератоза при възрастни. При актинична кератоза по кожата има участъци със загрубяла кожата, която се е образувала при хора, изложени на твърде много слънчева светлина за продължителен период от време. Klisyri трябва да се използва само за плоска актинична кератоза по лицето и скалпа.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Klisyri

Не използвайте Klisyri

- ако сте алергични към тирбанибулин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Klisyri

- Не използвайте Klisyri, докато участъкът за лекуване не е оздравял от използването преди това лекарство, процедура или хирургическо лечение. Не нанасяйте Klisyri върху отворени рани или нарушена кожа.
- Измийте си ръцете, ако се случи да докоснете участъка, където сте нанесли мазта.

- Не слагайте Klisyri в очите си. При инцидентно попадане в окото промийте окото щателно с обилно количество вода, потърсете лекарска помощ възможно най-скоро и вземете тази листовка с Вас.
- Не нанасяйте мазта вътрешно, по вътрешната страна на ноздрите, вътрешната част на ухото или върху устните. Ако мазта инцидентно попадне върху някоя от тези зони, отмийте я чрез изплакване с вода.
- Не поглъщайте това лекарство. Пийте обилно количество вода, ако инцидентно погълнете това лекарство, потърсете лекарска помощ и вземете тази листовка с Вас.
- Кажете на Вашия лекар, ако имате проблеми с имунната система.
- Наблюдавайте за поява на всякакви нови люспести червени петна, открити рани и надигнати образувания или брадавици около третирания участък. Ако видите такива, веднага говорете с Вашия лекар.
- След използване на Klisyri избягвайте дейности, които биха могли да причинят прекомерно потене и колкото е възможно повече избягвайте излагане на слънчева светлина (включително ултравиолетови лампи и солариуми). Когато сте навън, носете защитно облекло и шапка.
- Не покривайте третирания участък с превръзки след използване на Klisyri.
- Не нанасяйте по-голямо количество маз, отколкото Ви е посъветвал Вашият лекар.
- Не нанасяйте мазта повече от веднъж дневно.
- Не допускайте други хора или домашни любимци да докосват третирания участък за около 8 часа след нанасяне на мазта. Ако друг човек или домашен любимец е докоснал третирания участък, мястото на контакт върху другия човек или домашния любимец трябва да се измие.
- Свържете се с Вашия лекар, ако получите реакция от страна на кожата към това лекарство в третирания участък, която да стане тежка (вижте точка 4).

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като при тях не се развива актинична кератоза.

Други лекарства и Klisyri

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако преди това сте използвали Klisyri или подобни лекарства, кажете на Вашия лекар, преди да започнете лечението.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Klisyri не трябва да се използва по време на бременност.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху Вашата способност да шофирате или да работите с машини.

Klisyri съдържа пропиленгликол

Пропиленгликол може да причини дразнене на кожата.

3. Как да използвате Klisyri

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Това лекарство е предназначено за лечение на участък, не по-голям от 25 cm² само с един курс на лечение от пет дни. Ако третираният участък не покаже пълно изчистване около 8 седмици след началото на цикъла на лечение или се развият нови лезии в рамките на третирания участък, лечението трябва отново да се преоцени от Вашия лекар и трябва да се обмислят други възможности за лечение.

Нанесете тънък слой Klisyri върху засегнатия участък по лицето или скалпа веднъж дневно за 5 последователни дни. Едно саше съдържа достатъчно маз за покриване на третирания участък. Не пазете отвореното саше за използване в друг ден, дори когато все още има останала маз.

Инструкции за приложение:

1. Измийте ръцете си с вода и сапун преди нанасяне на мазта.
2. Измийте засегнатия участък с мек сапун и вода и я подсушете.
3. Отваряйте ново саше всеки път, когато нанасяте това лекарство.
4. Отваряйте сашето по перфорациите (Фигура 1).
5. Изстискайте малко маз на върха на пръста си (Фигура 2).
6. Нанесете тънък слой маз равномерно по целия засегнат участък (Фигура 3).
7. Измийте ръцете си с вода и сапун веднага след нанасяне на мазта (Фигура 4).
8. Не мийте и не докосвайте третирания участък за около 8 часа. След това време можете да измиете третирания участък с мек сапун и вода.
9. Не покривайте третирания участък с превръзки, след като сте нанесли Klisyri.
10. Повтаряйте горните стъпки всеки ден в хода на лечението приблизително по едно и също време на деня.



Ако сте използвали повече от необходимата доза Klisyri

Измийте третирания участък с мек сапун и вода. Моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт, ако получите тежки кожни реакции.

Ако сте пропуснали да използвате Klisyri

Ако сте пропуснали доза, нанесете мазта веднага, щом си спомните и след това продължете с редовния си график. Не нанасяйте мазта повече от веднъж дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След използване на това лекарство може да получите нежелани реакции по кожата, където нанасяте мазта. Тези нежелани реакции може да се влошат в рамките на 8 дни, след като започнете лечението, и обикновено отшумяват в рамките на 2 до 3 седмици след завършване на лечението. Свържете се с Вашия лекар, ако тези нежелани реакции станат тежки.

Най-често възникващите нежелани лекарствени реакции в третираната зона:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- зачервяване (еритем)
- лющене на кожата (образуване на люспи)
- корички
- оток
- падане на горния слой на кожата (ерозия, язва)

Други възможни нежелани реакции в третирания участък:

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

- болка (чувствителност, щипене или усещане на парене)
- сърбеж
- мехури (везикули, пустули)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Klisyri

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху външната картонена опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Само за еднократна употреба. Не използвайте отново сашетата, след като веднъж са отворени.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Klisyri

- Активното вещество е тирбанибулин. Всяко саше съдържа 2,5 mg тирбанибулин в 250 mg маз. Всеки грам маз съдържа 10 mg тирбанибулин.
- Другите съставки са пропиленгликол и глицеролмоностеарат 40-55.

Как изглежда Klisyri и какво съдържа опаковката

Всяко саше Klisyri съдържа 250 mg бяла до почти бяла маз.

Всяка кутия съдържа 5 сашета от полиетилен/алуминиево фолио.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

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

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.