

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Klisyri 10 mg/g salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert gram salve indeholder 10 mg tirbanibulin.
Hvert brev indeholder 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salve.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Propylenglycol 890 mg/g salve

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Salve.
Hvid til let gullig salve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Klisyri er indiceret til kutan behandling af områder med ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (Olsen klasse 1) i ansigtet eller i hovedbunden hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tirbanibulinsalve skal påføres det angrebne område i ansigtet eller i hovedbunden en gang dagligt i én behandlingsperiode på 5 dage i træk. Et tyndt lag salve skal påføres, så det dækker det område, der skal behandles, på op til 25 cm².

Hvis en dosis glemmes, påføres salven så snart patienten kommer i tanke om det. Derefter fortsættes efter det almindelige behandlingsskema. Salven må imidlertid ikke påføres mere end én gang dagligt.

Tirbanibulinsalve bør ikke anvendes, før huden er helet efter tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling og må ikke påføres åbne sår eller skadet hud (se pkt. 4.4).

Behandlingseffekt kan vurderes cirka 8 uger efter behandlingen er påbegyndt. Hvis det behandlede område ikke viser komplet opheling ved den opfølgende kontrol, cirka 8 uger eller senere efter starten på behandlingscyklussen, bør behandlingen genevalueres og genovervejes.

Der findes ingen kliniske data vedrørende behandling i mere end 1 behandlingsperiode på 5 dage i træk (se pkt. 4.4). Hvis læsioner recidiverer, eller der udvikles nye læsioner i behandlingsområdet, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

Særlige populationer

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der findes ingen klinisk erfaring med anvendelse af tirbanibulin hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Baseret på kliniske farmakologi- og *in vitro* forsøg er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Klisyri hos den pædiatriske population til indikationen aktinisk keratose.

Administration

Tirbanibulinsalve må kun anvendes til udvortes brug. Kontakt med øjne, læber samt indvendigt i ører og næsebor bør undgås.

Hvert brev er kun til engangsbrug og skal kasseres efter brug (se pkt. 6.6).

Behandlingen bør påbegyndes og overvåges af en læge.

Inden tirbanibulin påføres, skal patienterne afvaske behandlingsområdet med mild sæbe og vand og tørre det. Salve fra 1 brev til engangsbrug trykkes ud på en fingerspids, og et tyndt lag påføres jævnt over hele behandlingsområdet op til et behandlingsområde på maksimalt 25 cm².

Salven skal påføres på omtrent samme tidspunkt hver dag. Det behandlede område må ikke bandageres eller tildækkes på anden vis. Undgå at vaske og berøre det behandlede område i cirka 8 timer efter påføring af tirbanibulin. Efter dette tidsrum kan det behandlede område vaskes med mild sæbe og vand.

Hænderne skal vaskes grundigt med sæbe og vand inden og umiddelbart efter påføring af salven.

Tirbanibulinsalve er til påføring på ansigtet eller hovedbunden. Se pkt. 4.4 for oplysninger om forkert administration

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forkert brug

Undgå kontakt med øjnene. Tirbanibulinsalve kan medføre øjenirritation. I tilfælde af kontakt med øjnene, skal øjnene skylles omgående med store mængder vand, og patienten skal hurtigst muligt søge lægehjælp.

Tirbanibulinsalve må ikke indtages. Ved indtagelse ved et uheld skal patienten drikke rigeligt med vand og søge lægehjælp.

Tirbanibulinsalve må ikke bruges indvendigt i næseborene, indvendigt i ørerne eller på læberne.

Påførelse af tirbanibulinsalve bør ikke finde sted, før huden er helet efter tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling og må ikke påføres i åbne sår eller på skadet hud, hvor hudbarrieren er kompromitteret (se pkt. 4.2).

Lokale hudreaktioner

Lokale hudreaktioner i behandlingsområdet, herunder erytem, afskalning/skældannelse, skorpedannelse, hævelse, erosion/sår dannelse, og blæredannelse/pustulation, kan forekomme efter topikal anvendelse af tirbanibulin salve (se pkt. 4.8). Behandlingseffekten kan ikke vurderes endeligt, før de lokale hudreaktioner er helet.

Soleksponering

På grund af sygdommens art bør overdreven udsættelse for sollys (inklusive højfjeldssol eller solarium) undgås eller minimeres.

Immunkompromitterede patienter

Tirbanibulinsalve skal anvendes med forsigtighed hos immunkompromitterede patienter.

Risiko for progression af hudkræft

Ændringer i udseendet af aktinisk keratose kan tyde på progression til invasiv pladeepithelcarcinom. Klinisk atypiske læsioner for aktinisk keratose eller mistanke om malignitet bør behandles korrekt.

Propylenglycol

Propylenglycol kan give irritation af huden.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Baseret på administrationsvejen (topikal), den korte doseringsperiode (5 dage), den begrænsede systemiske udsættelse (subnanomolar middel C_{max}), og de foreliggende *in vitro* data er der lavt potentiale for interaktion med tirbanibulinsalve ved maksimal klinisk eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tirbanibulin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Tirbanibulinsalve bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om tirbanibulin/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med tirbanibulinsalve skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende effekten af tirbanibulinsalve på fertilitet. Et ikke-klinisk studie af fertilitet og tidlig embryonisk udvikling hos rotter viste ændringer, der indicerede tegn på fertilitetstoksicitet hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tirbanibulinsalve påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er lokale hudreaktioner. Lokale hudreaktioner omfattede erytem (91%), afskalning/skældannelse (82%), skorpedannelse (46%), hævelse (39%), erosion/sårdannelse (12%), og blæredannelse/pustulation (8%) på påføringsstedet. Kløe (9,1%) og smerter på påføringsstedet (9,9%) er ligeledes blevet rapporteret i behandlingsområdet.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 indeholder en liste over bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjældent ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger ifølge systemorganklasser

MedDRA systemorganklasser	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Erytem på påføringsstedet	Meget almindelig
	Eksfoliering på påføringsstedet (afskalning/skældannelse)	Meget almindelig
	Sår på påføringsstedet (skorpedannelse)	Meget almindelig
	Hævelse på påføringsstedet	Meget almindelig
	Erosion på påføringsstedet (herunder sårdannelse)	Meget almindelig
	Smerter på påføringsstedet ^a	Almindelig
	Kløe på påføringsstedet	Almindelig
	Blærer på påføringsstedet (herunder pustler)	Almindelig

a) Smerter på påføringsstedet omfatter smerter, ømhed, svien og brændende fornemmelse på påføringsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lokale hudreaktioner

De fleste hudreaktioner var forbigående og af mild til moderat sværhedsgrad. Forekomsten af lokale hudreaktioner af højere sværhedsgrad end ved baseline, efter påføring af tirbanibulinsalve, omfattede erytem (91%), afskalning/skældannelse (82%), skorpedannelse (46%), hævelse (39%), erosion/sårdannelse (12%) og blæredannelse/pustulation (8%). Alvorlige lokale hudreaktioner opstod med en hyppighed på 13%. Alvorlige lokale hudreaktioner, der opstod med en hyppighed på $> 1\%$, inkluderede: afskalning/skældannelse (9%), erytem (6%) og skorpedannelse (2%). Ingen af de lokale hudreaktioner krævede behandling.

Generelt, toppede lokale hudreaktioner 8 dage efter behandlingsstart og forsvandt typisk inden for 2 til 3 uger efter afslutning af behandling med tirbanibulinsalve.

Kløe og smerte ved behandlingsstedet

Hændelser med kløe og smerter ved påføringsstedet var mild til moderat i sværhedsgrad, var forbigående (opstod for det meste under de første 10 dage efter behandlingsstart), og størstedelen krævede ikke behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering efter topikal anvendelse af tirbanibulinsalve kan medføre en stigning i forekomst og sværhedsgrad af lokale hudreaktioner. Der forventes ingen systemiske tegn på overdosering efter brug af topikal anvendelse af tirbanibulinsalve på grund af den minimale systemiske absorption af tirbanibulin. Behandling af overdosering bør bestå af behandling af kliniske symptomer.

For oplysninger om forkert administration, se punkt 4.4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibiotika og kemoterapeutika til dermatologisk anvendelse, andre kemoterapeutika, ATC-kode: D06BX03

Virkningsmekanisme

Tirbanibulin påvirker mikrotubuli ved at binde sig direkte til tubulin, hvilket medfører afbrydelse af cellecyklussen og apoptotisk død af prolifererende celler, og er forbundet med afbrydelse af Src-tyrosinkinase-signalering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af tirbanibulin, som blev påført i ansigtet eller hovedbunden i 5 dage i træk, blev undersøgt i 2 pivotalt, randomiserede, dobbeltblindede, vehikel-kontrollerede fase III studier (KX01-AK-003 og KX01-AK-004), der omfattede 702 voksne patienter (353 patienter blev behandlet med tirbanibulin, og 349 patienter blev behandlet med vehikel).

Patienterne havde 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete, ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose-læsioner inden for et sammenhængende behandlingsområde på 25 cm² i ansigtet eller hovedbunden. På hver af de planlagte doseringsdage blev salven påsmurt over hele behandlingsområdet. I tirbanibulin-gruppen var 69 år (fra 46 til 90 år), og 96% af patienterne havde Fitzpatrick hudtype I, II eller III. Effekten, målt som fuldstændig (primært endepunkt) og delvis helingsfrekvens blev vurderet på dag 57.

På dag 57 havde patienter behandlet med tirbanibulin statistisk signifikant højere fuldstændig og delvis helingsfrekvens end patienter behandlet med vehikel ($p < 0,0001$) (se tabel 2). Effekten var mindre ved hovedbunds-læsioner sammenlignet med ansigtslæsioner, men dog stadig statistisk signifikant (se tabel 3).

Tabel 2: Fuldstændig og delvis helingsfrekvenser ved dag 57, ITT-population (samlede data fra KX01-AK-003 og KX01-AK-004)

	Samlet (ansigt og hovedbund)	
	Tirbanibulin 10 mg/g salve (N=353)	Vehikel (N=349)
Fuldstændig (100%) helingsfrekvens ^a	49% ^c	9%
Delvis (≥75%) helingsfrekvens ^b	72% ^c	18%

ITT=Intent-to-Treat

- Fuldstændig helingsfrekvens blev defineret som andelen af patienter, som havde ingen (nul) klinisk synlige aktinisk keratose læsioner i behandlingsområdet.
- Delvis helingsfrekvens blev defineret som procenten af patienter, som oplevede, at 75% eller flere af antallet af aktinisk keratose læsioner var ophelet.
- $p < 0,0001$, sammenlignet med vehikel ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel metoden, inddelt efter anatomisk lokalitet og forsøg.

Tabel 3: Fuldstændig og delvis helings ved dag 57 inddelt efter anatomisk lokalitet, ITT-population (samlede data fra KX01-AK-003 og KX01-AK-004)

Lokalitet	Fuldstændig (100%) helingsfrekvens		Delvis (≥75%) helingsfrekvens	
	Tirbanibulin 10 mg/g salve (N=353)	Vehikel (N=349)	Tirbanibulin 10 mg/g salve (N=353)	Vehikel (N=349)
Ansigt 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%)
Hovedbund 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=konfidensinterval; ITT=Intent-to-Treat

- $p < 0,0001$, sammenlignet med vehikel ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel metoden, inddelt efter forsøg.

I de enkelte forsøg var de samlede fuldstændige og delvise helingsfrekvenser ved dag 57 (primære og sekundære endepunkter i disse forsøg) statistisk signifikant højere i den gruppe, der blev behandlet med tirbanibulin sammenlignet med vehikel-gruppen ($p \leq 0,0003$), både overordnet og efter behandlingslokalitet (ansigt eller hovedbund).

Langtidsvirkning

Et samlet antal på 204 patienter opnåede fuldstændig heling af aktinisk keratose læsioner i behandlingsområdet ved dag 57 (174 behandlet med tirbanibulin, og 30 behandlet med vehikel) og var egnede til en opfølgingsperiode på 1 år til sikkerhedsovervågning og til evaluering af vedvarende virkning, der vurderede aktiniske keratose læsioner i behandlingsområdet.

Efter et år var frekvensen af recidiverende forekomst hos patienter, som blev behandlet med tirbanibulin 73%. Der var en højere recidiverende forekomst for hovedbundslæsioner sammenlignet med ansigtslæsioner. Blandt de patienter, der oplevede recidiverende forekomst, havde 86% enten 1 eller 2 læsioner. Endvidere rapporterede 48% af patienterne, der udviklede recidiverende forekomst, mindst 1 læsion, der ikke blev identificeret på tidspunktet for den første behandling (dvs. nye læsioner, der blev talt som recidiverende læsioner).

Risiko for progression til pladecellekræft (SCC)

Ved dag 57 var der ingen rapporter om SCC i behandlingsområdet hos patienter, der blev behandlet med tirbanibulin (0 ud af 353 patienter) eller vehikel (0 ud af 349 patienter). Et isoleret tilfælde af

SCC i behandlingsområdet blev rapporteret hos 1 patient efter vurderingen ved dag 57. Denne hændelse blev anset af investigatoren for ikke at være forbundet med behandlingen med tirbanibulin.

Ældre population

Ud af de 353 patienter, som blev behandlet med tirbanibulin i de 2 randomiserede, dobbeltblindede, vehikel-kontrollerede, fase III forsøg, der blev udført, var 246 patienter (70%) 65 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt hos yngre patienter i forhold til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Klisyri i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorption af tirbanibulinsalve var minimal hos 18 patienter med aktinisk keratose efter kutan påførelse en gang dagligt i 5 dage i træk i et område på 25 cm². Plasmakoncentrationer af tirbanibulin var lave ved steady state (mean maksimum koncentration [C_{max}] på 0,258 ng/ml eller 0,598 nM og AUC_{0-24timer} på 4,09 ng-time/ml).

Fordeling

Tirbanibulins proteinbinding til humane plasmaproteiner er cirka 88%.

Biotransformation

In vitro metaboliseres tirbanibulin primært via CYP3A4, og i mindre udstrækning via CYP2C8. De primære omsætningsmekanismer er N-debenzylering og hydrolysereaktioner. De mest relevante metabolitter blev fundet hos patienter med aktinisk keratose i et farmakokinetisk forsøg ved maksimal anvendelse, og viste minimal systemisk eksponering.

In vitro forsøg viste, at tirbanibulin ikke hæmmer eller inducerer cytokrom P450-enzymen, og det er ikke en hæmmer for effluks og optagelsestransporter ved maksimal klinisk eksponering.

Elimination

Elimination af tirbanibulin er ikke blevet fuldt karakteriseret hos mennesker.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der foreligger ingen kliniske forsøgsdata med anvendelse af tirbanibulinsalve hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. På grund af den lave systemiske eksponering for tirbanibulin efter kutan anvendelse af tirbanibulinsalve en gang dagligt i 5 dage, forventes det ikke, at ændringer i lever- eller nyrefunktion vil have nogen indvirkning på elimineringen af tirbanibulin. Dosisjustering anses derfor ikke for at være nødvendig (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi samt toksicitet efter gentagne doser.

Tirbanibulin var et moderat kontaktsensibiliserende stof hos dyr, men dette blev ikke bekræftet hos mennesker.

Tirbanibulin viste ikke nogen mutagenisk virkning, men førte til beskadigelse af kromosomer og mikronucleus i gentoksicitetsforsøg. Detaljeret afprøvning viste tegn på, at tirbanibulin er klastogen/aneugenisk og forbundet med en tærskel, under hvilken der ikke er tegn på genotoksisk potentiale. *In vivo* forekom genotoksicitet ved plasmaniveauer på >20 gange højere end ved human eksponering i det farmakokinetiske forsøg med maksimal anvendelse.

I embryo-føtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner forekom embryo- og føtaltoksicitet, herunder fostermisdannelser, ved doser der var 22 gange og 65 gange større end human eksponering i det farmakokinetiske forsøg hos mennesker med maksimal anvendelse. I et studie af præ- og postnatal udvikling hos rotter blev der set nedsat fertilitet og en stigning i embryo-føtal dødelighed hos afkom af behandlede hunrotter.

Et studie af fertilitets- og tidlig embryonisk udvikling hos rotter forekom nedsat vægt af testiklerne, hvilket korrelerede med nedsat spermtal, nedsat spermotilitet, øget forekomst af anormal sperm, og en øget forekomst af degeneration af det seminiferøse epitel, anset som et tegn på mandlig fertilitetstoksicitet, ved eksponering der var 58 gange højere end human eksponering i det farmakokinetiske forsøg hos mennesker med maksimal anvendelse. Der var imidlertid ingen tegn på ændringer i hannernes parringsadfærd eller fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Propylenglycol
Glycerolmonostearat 40-55

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Breve med indvendigt lag af lineær lavdensitetspolyethylen. Hvert brev indeholder 250 mg salve.

Æsker med 5 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brevene skal kasseres efter at have været åbnet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1558/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Sikkerhedsstudie efter markedsføringsgodkendelse (PASS): For at undersøge risikoen for progression af aktinisk keratose (AK) yderligere til pladeepithelcarcinom (SCC) hos voksne patienter med non-hyperkeratotisk, non-hypertrofisk aktinisk keratose (AK), behandlet med tirbanibulin, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af fase 4, multicenter, randomiseret, investigatorblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppe forsøget M-14789-41, der er udført i henhold til den aftalte protokol</p>	<p>2. kvartal 2026</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED 10 mg/g SALVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Klisyri 10 mg/g salve
tirbanibulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salve.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Propylenglycol
Glycerolmonostearat 40-55

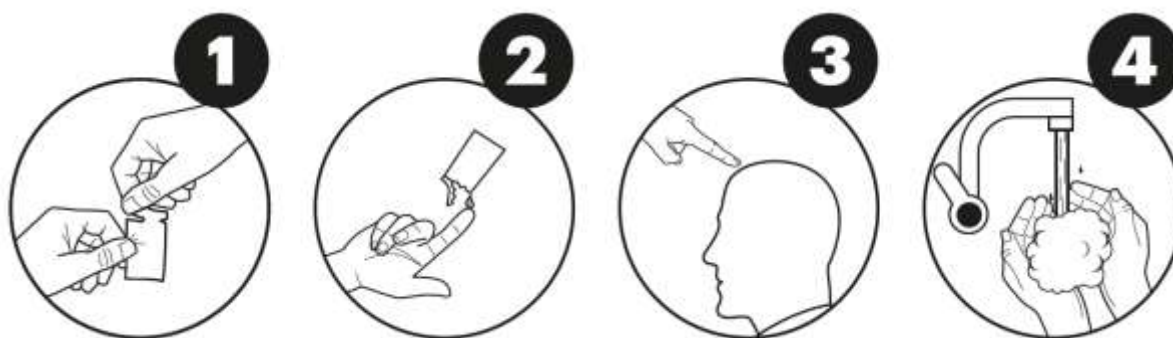
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve
5 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til anvendelse på huden
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug. Kassér brevet efter brug.

Skal angives på indersiden af kartonens låg:



Åbn brevet
Tryk lidt salve ud på fingerspidsen
Påfør salven på det angrebne område
Vask hænderne
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1558/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Klisyri

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Klisyri 10 mg/g salve
tirbanibulin
Til anvendelse på huden

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Klisyri 10 mg/g salve tirbanibulin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Klisyri
3. Sådan skal du bruge Klisyri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Klisyri indeholder det aktive stof tirbanibulin. Det anvendes til behandling af mild aktinisk keratose hos voksne. Aktinisk keratose er et ru hudområde hos personer, der har udviklet sig hos personer, der har været udsat for meget sol i lang tid. Klisyri bør kun anvendes til flad aktinisk keratose i ansigtet og hovedbunden.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Klisyri

Brug ikke Klisyri

- hvis du er allergisk over for tirbanibulin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Klisyri

- Brug ikke Klisyri, før det område, der skal behandles, er ophelet efter tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling. Brug ikke Klisyri på åbne sår eller skadet hud.
- Vask hænderne, hvis du kommer til at røre ved det område, hvor du har påført salven.
- Undgå, at Klisyri får kontakt med øjnene. Hvis det ved et uheld kommer i øjnene, skal du skylle øjet med masser af vand, og søge lægehjælp hurtigst muligt, og tage denne indlægsseddel med.
- Salven må ikke påføres indvendigt, i næseborene, i ørerne eller på læberne. Hvis salven ved et uheld rører ved nogen af disse områder, skal den vaskes af ved at skylle med vand.
- Medicinen må ikke sluges. Hvis du kommer til at sluge denne medicin, skal du drikke masser af vand og søge lægehjælp. Medbring denne indlægsseddel.
- Fortæl lægen det, hvis du har problemer med dit immunsystem.

- Hold øje med, om der opstår skæl, rødme, åbne sår, hævelse eller vorter omkring behandlingsområdet. Hvis du ser noget, skal du omgående kontakte lægen.
- Under behandlingen med Klisyri skal du undgå aktiviteter, der kan medføre, at du sveder meget. Du skal også undgå sollys så meget som muligt (inklusive højfjeldssol og solarium). Bær beskyttende tøj og hat med bred skygge, når du er udendørs.
- Det behandlede område må ikke dækkes med bandage eller plaster, efter du har påført Klisyri.
- Anvend ikke mere salve end lægen har anvist.
- Påfør ikke salven mere end én gang om dagen.
- Lad ikke andre personer eller kæledyr komme i kontakt med det område, hvor du har påført salven, i omkring 8 timer efter påførslen. Hvis en anden person eller et kæledyr kommer i kontakt med behandlingsområdet, skal personen eller kæledyret vaskes.
- Kontakt lægen, hvis du får hudreaktioner fra denne medicin i det behandlede område, som bliver alvorlige (se pkt. 4).

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn og unge under 18 år, da de ikke får aktinisk keratose.

Brug af anden medicin sammen med Klisyri

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Hvis du tidligere har brugt Klisyri eller tilsvarende medicin, skal du oplyse lægen om det, før du starter behandlingen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Klisyri bør ikke anvendes under graviditet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at have nogen indflydelse på din evne til at køre bil eller bruge maskiner.

Klisyri indeholder propylenglycol

Propylenglycol kan give irritation af huden.

3. Sådan skal du bruge Klisyri

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

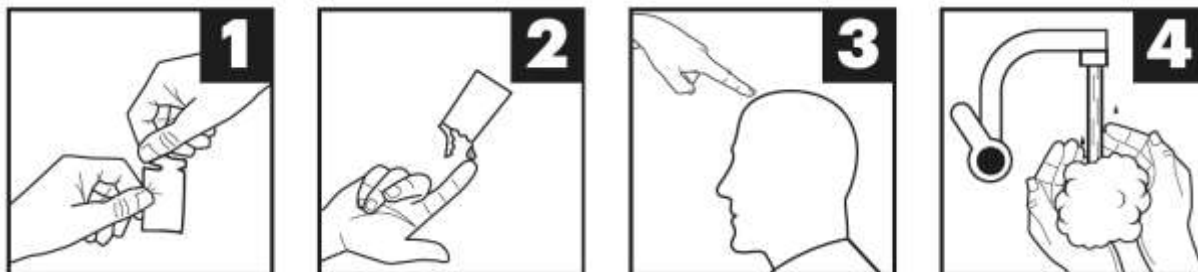
Denne medicin er beregnet til behandling af et område på op til 25 cm² i et behandlingsforløb på fem dage. Hvis det behandlede område ikke udviser fuld heling cirka 8 uger efter behandlingscyklussen startede, eller hvis der fremkommer nye læsioner i behandlingsområdet, skal behandlingen overvejes af din læge, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes.

Påfør et tyndt lag Klisyri på det angrebne område i ansigtet eller i hovedbunden en gang dagligt i 5 dage i træk. Et brev indeholder tilstrækkelig salve til at dække det område, der skal behandles. Brevet må ikke bruges igen efter at have været åbnet, også selvom der stadig er salve tilbage.

Instruktioner til påføring:

1. Vask hænderne med sæbe og vand, før du påfører salven.
2. Vask behandlingsområdet med mild sæbe og vand, og tør det.
3. Åbn et nyt brev, hver gang du påfører denne medicin.
4. Åbn brevet langs den perforerede linje (figur 1).
5. Tryk lidt salve ud på fingerspidsen (figur 2).

6. Påfør et tyndt lag salve jævnt over hele behandlingsområdet (figur 3).
7. Vask hænderne med sæbe og vand umiddelbart efter påføring af salven (figur 4).
8. Du må ikke vaske eller røre ved det behandlede område i omkring 8 timer. Efter dette tidsrum kan du vaske det behandlede område med mild sæbe og vand.
9. Det behandlede område må ikke dækkes med bandage, efter du har påført Klisyri.
10. Gentag trinnene ovenfor på hver behandlingsdag på omtrent samme tidspunkt hver dag.



Hvis du har brugt for meget Klisyri

Vask det område, hvor salven blev påført, med mild sæbe og vand. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får alvorlige hudreaktioner på området.

Hvis du har glemt at bruge Klisyri

Hvis du springer en dosis over, skal du påføre salven, så snart du kommer i tanker om det, og derefter fortsætte med din sædvanlige behandlingsplan. Påfør ikke salven mere end én gang om dagen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Efter brugen af denne medicin kan du opleve bivirkninger på huden, der hvor du påførte salven. Disse bivirkninger kan forværres i op til 8 dage, efter du starter behandlingen, og de forsvinder som regel efter 2 til 3 uger efter ophør med behandlingen. Kontakt lægen, hvis disse bivirkninger bliver alvorlige.

De hyppigst forekommende bivirkninger i det behandlede område:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- rødme (erytem)
- afskalning (skældannelse)
- sår (skorpedannelse)
- hævelse
- afstødning af den yderste del af huden (erosion, ulceration)

Andre mulige bivirkninger i det behandlede område:

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- smerter (ømhed, svie eller brændende fornemmelse)
- kløe (pruritus)
- blærer (blærer eller pustler)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Kun til engangsbrug. Brevene må ikke bruges igen, efter at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Klisyri indeholder:

- Aktivt stof: tirbanibulin. Hvert brev indeholder 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salve. Hvert gram salve indeholder 10 mg tirbanibulin.
- Øvrige indholdsstoffer: propylenglycol og glycerolmonostearat 40-55.

Udseende og pakningsstørrelser

Hvert brev med Klisyri indeholder 250 mg hvid til let gullig salve.

Hver pakning indeholder 5 breve af polyethylen /aluminiumsfolie.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.