

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klisyri 10 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Salbe enthält 10 mg Tirbanibulin.
Jeder Beutel enthält 2,5 mg Tirbanibulin in 250 mg Salbe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Propylenglycol 890 mg/g Salbe

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe.

Weiß bis weißliche Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tirbanibulin-Salbe sollte über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf das Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut aufgetragen werden. Die Salbe sollte in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm² appliziert werden.

Wurde eine Dosis vergessen, sollte diese schnellstmöglich nachgeholt und der Behandlungsplan dann wie vorgesehen fortgeführt werden. Die Salbe sollte aber nicht häufiger als einmal täglich aufgetragen werden.

Tirbanibulin-Salbe darf erst angewendet werden, wenn die Haut nach Behandlung mit einem zuvor angewendeten Arzneimittel, Verfahren oder chirurgischen Eingriff abgeheilt ist, und darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der therapeutische Effekt kann rund 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Ist das behandelte Areal zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle rund 8 Wochen nach Beginn des Anwendungszyklus oder später nicht vollständig abgeheilt, sollte die Behandlung neu bewertet und überprüft werden.

Es liegen keine klinischen Daten vor für mehr als einen Behandlungszyklus bestehend aus 5 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen (siehe Abschnitt 4.4). Falls ein Rezidiv oder neue Läsionen innerhalb des Behandlungsareals auftreten, sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Tirbanibulin-Salbe wurde nicht bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung untersucht. Auf der Grundlage der klinischen Pharmakologie und *in-vitro*-Studien sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Population ist die Anwendung von Klisyri in der Indikation aktinische Keratosen nicht relevant.

Art der Anwendung

Tirbanibulin-Salbe ist nur für die äußerliche Anwendung bestimmt. Kontakt mit Augen, Lippen und dem Inneren der Nasenlöcher oder Ohren sollte vermieden werden.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss anschließend entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Behandlung sollte von einem Arzt initiiert und überwacht werden.

Vor der Anwendung von Tirbanibulin-Salbe sollte das Behandlungsareal mit Wasser und einer milden Seife gereinigt und dann abgetrocknet werden. Etwas Salbe sollte aus dem Einmalbeutel auf eine Fingerspitze gedrückt werden und eine dünne Schicht gleichmäßig auf das gesamte Behandlungsareal von bis zu maximal 25 cm² aufgetragen werden.

Die Salbe sollte täglich ungefähr zur gleichen Uhrzeit aufgetragen werden. Das behandelte Areal sollte nicht bandagiert oder anderweitig abgedeckt werden. Nach der Anwendung von Tirbanibulin-Salbe sollte das behandelte Areal über einen Zeitraum von ca. 8 Stunden nicht gewaschen oder berührt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums kann das behandelte Areal mit Wasser und gegebenenfalls mit einer milden Seife gewaschen werden.

Vor und direkt nach dem Auftragen der Salbe sollten die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Tirbanibulin-Salbe ist zur Anwendung im Gesicht oder auf der Kopfhaut bestimmt. Für Informationen zur unsachgemäßen Anwendung, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unsachgemäße Anwendung

Ein Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden. Tirbanibulin-Salbe kann Augenreizungen hervorrufen. Falls es zu einem versehentlichen Kontakt mit den Augen kommt, sollten die Augen sofort mit reichlich Wasser gespült werden und der Patient sollte so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Tirbanibulin-Salbe darf nicht verschluckt werden. Bei versehentlichem Verschlucken der Salbe sollte der Patient reichlich Wasser trinken und einen Arzt aufsuchen.

Tirbanibulin-Salbe darf nicht im Inneren der Nasenlöcher, in den Ohren oder auf den Lippen angewendet werden.

Die Anwendung von Tirbanibulin-Salbe wird erst empfohlen, nachdem die Haut von einer etwaigen vorherigen Behandlung mit einem Arzneimittel oder Verfahren oder einer chirurgischen Behandlung abgeheilt ist. Die Salbe darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden, bei der die Hautbarriere geschädigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Hautreaktionen

Nach einer topischen Anwendung von Tirbanibulin-Salbe können lokale Hautreaktionen im Behandlungsareal, einschließlich Erythem, Schuppenbildung/Schuppen, Krustenbildung, Schwellung, Erosion/Ulzeration und Bläschen-/Pustelbildung, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Der Behandlungseffekt kann eventuell erst angemessen beurteilt werden, wenn die lokalen Hautreaktionen abgeklungen sind.

Sonnenexposition

Aufgrund der Art der Erkrankung ist eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht (einschließlich Höhensonne und Solarium) zu vermeiden oder zu minimieren.

Immunsupprimierte Patienten

Tirbanibulin-Salbe sollte bei immunsupprimierten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Progressionsrisiko zu Hautkrebs

Veränderungen im Erscheinungsbild der aktinischen Keratose könnten auf eine Progression zu invasivem Plattenepithelkarzinom hindeuten. Eine für aktinische Keratose klinisch atypische Läsion oder ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung sollten entsprechend abgeklärt werden.

Propylenglycol

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

In Anbetracht der Applikationsform (topisch), der kurzen Behandlungsdauer (5 Tage), der niedrigen systemischen Exposition (Mittelwert von C_{max} im subnanomolaren Bereich) und der *in-vitro*-Daten gibt es bei maximaler klinischer Exposition nur ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit Tirbanibulin-Salbe.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tirbanibulin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tirbanibulin-Salbe während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirbanibulin/die Metaboliten in die Muttermilch übergeht/übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe verzichtet werden soll/die Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine Daten zu der Wirkung von Tirbanibulin-Salbe auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In einer nichtklinischen Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten ergaben sich Veränderungen, die als Hinweis für eine Fertilitätstoxizität beim Männchen bewertet wurden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tirbanibulin-Salbe hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren lokale Hautreaktionen. Lokale Hautreaktionen umfassten unter anderem Erytheme (91%), Schuppenbildung/Schuppung (82%), Verkrustung (46%), Schwellung (39%), Erosion/Ulzeration (12%) und Bläschen-/Pustelbildung (8%) an der Applikationsstelle. Des Weiteren wurden Juckreiz (9,1%) und Schmerzen (9,9%) im Behandlungsareal berichtet.

Tabellarisch aufgeführte Nebenwirkungen

In der Tabelle 1 sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Häufigkeiten werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Unerwünschte Reaktionen

Systemorganklasse nach MedDRA	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Exfoliation (Schuppenbildung und Schuppung) an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Schorf (Verkrustung) an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Schwellung an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Erosion an der Applikationsstelle (einschließlich Ulzeration)	Sehr häufig
	Schmerzen an der Applikationsstelle ^a	Häufig
	Pruritus an der Applikationsstelle	Häufig
	Bläschen an der Applikationsstelle (einschließlich Pusteln)	Häufig

a) Schmerzen an der Applikationsstelle umfasst Schmerzen, Druckschmerz, Stechen und Brennen an der Applikationsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Hautreaktionen

Die meisten lokalen Hautreaktionen waren vorübergehend und leicht bis moderat ausgeprägt. Nach Anwendung von Tirbanibulin-Salbe betragen die Inzidenzen lokaler Hautreaktionen mit einem größeren Schweregrad als bei Baseline: Erytheme (91%), Schuppenbildung/Schuppung (82%), Verkrustung (46%), Schwellung (39%), Erosion/Ulzeration (12%) und Bläschen-/Pustelbildung (8%). Schwere lokale Hautreaktionen traten mit einer Gesamtinzidenz von 13% auf. Schwere lokale Hautreaktionen, die mit einer Inzidenz von > 1% auftraten, waren: Schuppenbildung/Schuppung (9%), Erythem (6%) und Verkrustung (2%). Keine der lokalen Hautreaktionen erforderte eine Behandlung.

Insgesamt waren lokale Hautreaktionen 8 Tage nach Behandlungsbeginn am stärksten ausgeprägt und klangen für gewöhnlich innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe ab.

Pruritus und Schmerzen an der Applikationsstelle

Fälle von Pruritus und Schmerzen an der Applikationsstelle waren leicht bis moderat ausgeprägt, vorübergehend (meist in den ersten 10 Tagen nach Behandlungsbeginn auftretend) und erforderten in den meisten Fällen keine Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung bei topischer Anwendung von Tirbanibulin-Salbe kann zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere lokaler Hautreaktionen führen. Nach topischer Anwendung von Tirbanibulin-Salbe werden aufgrund der geringen systemischen Resorption von Tirbanibulin keine systemischen Anzeichen einer Überdosierung erwartet. Im Fall einer Überdosierung sind die klinischen Symptome zu behandeln.

Für Informationen zur unsachgemäßen Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika und Chemotherapeutika für die dermatologische Anwendung, andere Chemotherapeutika, ATC-Code: D06BX03

Wirkmechanismus

Tirbanibulin schädigt die Mikrotubuli durch direkte Bindung an Tubulin, was eine Unterbrechung des Zellzyklus und apoptotischen Tod proliferierender Zellen induziert, und mit einer Unterbrechung des Src-Tyrosinkinase-Signalwegs assoziiert ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin-Salbe bei Anwendung im Gesicht oder auf der Kopfhaut über einen Zeitraum von 5 aufeinanderfolgenden Tagen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien (KX01-AK-003 und KX01-AK-004) mit 702 erwachsenen Patienten untersucht (353 Patienten wurden mit Tirbanibulin und 349 mit dem Vehikel behandelt).

Die Patienten wiesen jeweils 4 bis 8 klinisch typische, sichtbare, einzelne, nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe AK-Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden Behandlungsareals von 25 cm² im Gesicht oder auf der Kopfhaut auf. An jedem geplanten Anwendungstag wurde die Salbe auf das gesamte Behandlungsareal aufgetragen. In der Tirbanibulin-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 69 Jahren (Altersbereich von 46 bis 90 Jahre) und 96% der Patienten wiesen einen Hauttyp I, II oder III nach Fitzpatrick auf. Die Wirksamkeit, gemessen als vollständige (primärer Endpunkt) und partielle Abheilungsrate, wurde an Tag 57 untersucht.

An Tag 57 wiesen die mit Tirbanibulin behandelten Patienten statistisch signifikant höhere vollständige und partielle Abheilungsraten auf als die mit dem Vehikel behandelten Patienten ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 2). Die Wirksamkeit war bei Kopfhautläsionen geringer als bei Gesichtsläsionen, jedoch immer noch statistisch signifikant (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2: Vollständige und partielle Abheilungsraten an Tag 57, ITT-Population (gepoolte Daten von KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

	Gesamt (Gesicht und Kopfhaut)	
	Tirbanibulin 10 mg/g Salbe (n=353)	Vehikel (n=349)
Vollständige Abheilungsrate (100%) ^a	49% ^c	9%
Partielle Abheilungsrate ($\geq 75\%$) ^b	72% ^c	18%

ITT=Intent-to-Treat

- Eine vollständige Abheilungsrate war als der Anteil der Patienten ohne klinisch sichtbare AK-Läsionen (null) im Behandlungsareal definiert.
- Eine partielle Abheilungsrate war als der Prozentanteil der Patienten definiert, bei denen mindestens 75 % der Anzahl der zu Baseline im Behandlungsareal vorhandenen AK-Läsionen abgeheilt waren.
- $p < 0,0001$; im Vergleich zu Vehikel gemäß Cochran-Mantel-Haenszel und stratifiziert nach anatomischem Bereich und Studie.

Tabelle 3: Vollständige und partielle Abheilungsraten an Tag 57 nach anatomischem Bereich, ITT-Population (gepoolte Daten von KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Bereich	Vollständige Abheilungsrate (100%)		Partielle Abheilungsrate (≥75%)	
	Tirbanibulin 10 mg/g Salbe (n=353)	Vehikel (n=349)	Tirbanibulin 10 mg/g Salbe (n=353)	Vehikel (n=349)
Gesicht n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95% KI)	56% (49% bis 62%) ^a	10% (6% bis 14%)	78% (72% bis 83%) ^a	21% (16% bis 26%)
Kopfhaut n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95% KI)	36% (27% bis 45%) ^a	6% (3% bis 13%)	61% (51% bis 70%) ^a	13% (7% bis 20%)

KI=Konfidenzintervall; ITT=Intent-to-Treat

a) $p < 0,0001$; im Vergleich zu Vehikel gemäß Cochran-Mantel-Haenszel und stratifiziert nach Studie.

In den einzelnen Studien waren die vollständigen und partiellen Abheilungsraten an Tag 57 (die primären und wichtigen sekundären Endpunkte in diesen Studien) in der mit Tirbanibulin behandelten Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vehikel-Gruppe ($p \leq 0,0003$), sowohl insgesamt als auch differenziert nach Behandlungsareal (Gesicht oder Kopfhaut).

Langzeit-Wirksamkeit

Insgesamt 204 Patienten erreichten an Tag 57 eine vollständige Abheilung der AK-Läsionen im Behandlungsareal (174 mit Tirbanibulin behandelte und 30 mit Vehikel behandelte Teilnehmer) und eigneten sich für einen 1-jährigen Nachbeobachtungszeitraum zur Sicherheitsüberwachung und Bewertung der anhaltenden Wirksamkeit durch Beurteilung der AK-Läsionen im Behandlungsareal.

Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate der mit Tirbanibulin behandelten Patienten 73%. Die Rezidivrate war für Kopfhautläsionen höher als für Gesichtsläsionen. Von den Patienten mit wieder aufgetretenen Läsionen wiesen 86% entweder 1 oder 2 Läsionen auf. Darüber hinaus wurde bei 48% der Patienten, bei denen es zu einem Rezidiv kam, mindestens 1 Läsion berichtet, die zum Zeitpunkt der anfänglichen Behandlung nicht identifiziert worden war (d. h. neu aufgetretene Läsionen, wurden als Rezidive eingestuft).

Risiko des Fortschreitens zu einem Plattenepithelkarzinom (PEK)

Bis Tag 57 gab es keine Berichte von einem PEK im Behandlungsareal bei den mit Tirbanibulin behandelten Patienten (0 von 353 Patienten) oder den mit Vehikel behandelten Patienten (0 von 349 Patienten). Ein isoliertes PEK im Behandlungsfeld wurde bei einem Patienten nach der Untersuchung an Tag 57 berichtet; dieses Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe in Zusammenhang stehend erachtet.

Ältere Patienten

Von den 353 mit Tirbanibulin-Salbe behandelten Patienten in den 2 randomisierten, doppelblinden, vehikelkontrollierten Phase-III-Studien waren 246 Patienten (70%) 65 Jahre oder älter. Zwischen jüngeren und älteren Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Klisyri eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung aktinischer Keratosen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei 18 Patienten mit aktinischen Keratosen wurde nach einer einmal täglichen topischen Anwendung mit Tirbanibulin-Salbe über 5 aufeinanderfolgende Tage auf einem Bereich von 25 cm² eine minimale Resorption ermittelt. Die Plasmakonzentrationen von Tirbanibulin waren niedrig und stabil (mittlere Höchstkonzentration [C_{max}] von 0,258 ng/ml oder 0,598 nM und AUC_{0-24 Std.} von 4,09 ng·h/ml).

Verteilung

Die Proteinbindung von Tirbanibulin an Humanplasmaproteine beträgt etwa 88%.

Biotransformation

In vitro wird Tirbanibulin hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert und in geringerem Maße von CYP2C8. Die metabolischen Hauptwege sind N-Debenzylierung und Hydrolysereaktionen. Die relevantesten Metaboliten wurden bei Patienten mit aktinischen Keratosen in einer pharmakokinetischen Studie mit maximaler Anwendung charakterisiert und zeigten eine minimale systemische Exposition.

In-vitro-Studien zeigen, dass Tirbanibulin Cytochrom-P450-Enzyme weder inhibiert noch induziert und dass es bei maximaler klinischer Exposition keine hemmende Wirkung auf Efflux- und Aufnahmetransporter hat.

Elimination

Die Elimination von Tirbanibulin wurde beim Menschen nicht vollständig charakterisiert.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Tirbanibulin-Salbe bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Aufgrund der niedrigen systemischen Tirbanibulin-Exposition nach der topischen Anwendung von Tirbanibulin-Salbe einmal täglich für 5 Tage ist es unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion eine Auswirkung auf die Elimination von Tirbanibulin haben. Deshalb werden Dosisanpassungen nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte eine mäßige Kontaktsensibilisierung gezeigt werden, die jedoch beim Menschen nicht nachgewiesen wurde.

In Studien zur Gentoxizität zeigte sich Tirbanibulin als nicht mutagen, induzierte aber chromosomale Schäden und Mikronuklei. Spezifische Tests legten nahe, dass Tirbanibulin klastogen/aneugen ist und über einen Schwellenwert verfügt, unterhalb dem keine genotoxischen Ereignisse induziert werden. *In vivo* kam es unter Plasmaspiegeln, die > 20 Mal höher waren als bei der menschlichen Exposition, in der pharmakokinetischen Studie mit maximaler Anwendung, zu einer Genotoxizität.

In embryo-fetalen Entwicklungsstudien bei Ratten und Kaninchen kam es bei einer 22-fach und 65-fach höheren Exposition als bei der Exposition in der pharmakokinetischen Studie mit maximaler Anwendung beim Menschen zur embryonalen und fetalen Toxizität einschließlich fetaler Fehlbildungen. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurde eine verringerte Fertilität und eine erhöhte embryo-fetale Letalität bei dem Nachwuchs der behandelten Weibchen beobachtet.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung kam es bei Ratten, unter einer 58-fach höheren Mehrfachexposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen, zu einem verminderten

Hodengewicht, das mit einer verringerten Spermienanzahl, einer verringerten Spermienmotilität, erhöhten Inzidenzen abnormer Spermien und einer erhöhten Inzidenz der Degeneration des Epithels der Samenkanälchen korrelierte; dies alles wurde als Hinweis auf die Toxizität für die männliche Fertilität erachtet. Es gab keine Änderungen bei den männlichen Paarungs- und Fruchtbarkeitsindizes.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Glycerolmonostearat 40-55

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit einer inneren Schicht aus linearem Polyethylen niederer Dichte. Jeder Beutel enthält 250 mg Salbe.

Packungen mit 5 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Beutel sind nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1558/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Post-authorisation safety study (PASS): Zur weiteren Untersuchung des Risikos der Progression von aktinischer Keratose (AK) zum Plattenepithelkarzinom der Haut (SCC) in erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratose (AK) behandelt mit Tirbanibulin, muss der Zulassungsinhaber eine multizentrische, randomisierte, prüfartverblindete aktiv-kontrollierte, parallelgruppen Phase-IV-Studie M-14789-41 nach einem vereinbarten Prüprotokoll durchführen und die Ergebnisse vorlegen.</p>	<p>Q2 2026</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL MIT 10 mg/g SALBE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klisyri 10 mg/g Salbe
Tirbanibulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2,5 mg Tirbanibulin in 250 mg Salbe.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Propylenglycol
Glycerolmonostearat 40-55

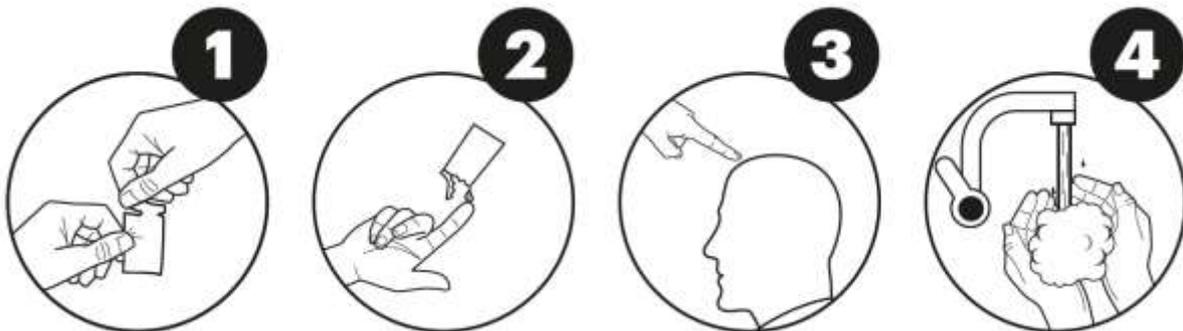
4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Salbe
5 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Anwendung auf der Haut
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung. Den Beutel nach der Anwendung entsorgen.

Auf der Innenseite der Klappe der Schachtel aufgedruckt:



Öffnen Sie den Beutel.
Drücken Sie etwas Salbe auf Ihre Fingerspitze.
Tragen Sie die Salbe auf die betroffene Fläche auf.
Waschen Sie Ihre Hände.
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1558/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Klisyri

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Klisyri 10 mg/g Salbe
Tirbanibulin
Zur Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Klisyri 10 mg/g Salbe Tirbanibulin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Klisyri und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Klisyri beachten?
3. Wie ist Klisyri anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Klisyri aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Klisyri und wofür wird es angewendet?

Klisyri enthält den Wirkstoff Tirbanibulin. Es wird für die Behandlung von leichten aktinischen Keratosen bei Erwachsenen angewendet. Bei aktinischen Keratosen handelt es sich um einen rauen Hautbereich, der bei Menschen entsteht, die über einen langen Zeitraum einer übermäßigen Sonnenstrahlung ausgesetzt waren. Klisyri sollte nur zur Behandlung flacher aktinischer Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Klisyri beachten?

Klisyri darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tirbanibulin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Klisyri anwenden.

- Wenden Sie Klisyri erst an, wenn die zu behandelnde Fläche nach einer früheren Behandlung mit einem Arzneimittel oder Verfahren oder einer chirurgischen Behandlung abgeheilt ist. Tragen Sie Klisyri nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut auf.
- Waschen Sie Ihre Hände, falls Sie die Fläche versehentlich berühren, auf die Sie die Salbe aufgetragen haben.
- Achten Sie darauf, dass Klisyri nicht in die Augen gelangt. Wenn die Salbe versehentlich in die Augen gelangt, spülen Sie diese gründlich mit reichlich Wasser aus, suchen Sie schnellstmöglich einen Arzt auf und nehmen Sie diese Packungsbeilage mit.

- Wenden Sie die Salbe nicht in den Nasenöffnungen, in den Ohren oder auf den Lippen an. Wenn die Salbe versehentlich mit einer dieser Stellen in Berührung kommt, entfernen Sie die Salbe durch Spülen mit Wasser.
- Dieses Arzneimittel nicht schlucken. Sollten Sie die Salbe versehentlich verschluckt haben, trinken Sie reichlich Wasser, konsultieren Sie einen Arzt und nehmen Sie diese Packungsbeilage mit.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Ihr Immunsystem beeinträchtigt ist.
- Achten Sie auf jegliche neu auftretende schuppende, rote Flecken, offene Wunden und erhabene oder warzenartige Wucherungen um die behandelte Fläche. Falls Sie Derartiges beobachten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Vermeiden Sie nach der Anwendung von Klisyri Aktivitäten, die übermäßiges Schwitzen verursachen könnten. Setzen Sie sich zudem möglichst wenig dem Sonnenlicht (einschließlich Höhensonne und Solarium) aus. Tragen Sie im Freien schützende Kleidung und eine Kopfbedeckung.
- Bedecken Sie die behandelte Fläche nach der Anwendung von Klisyri nicht mit einem Verband.
- Tragen Sie nicht mehr Salbe auf als Ihr Arzt verordnet hat.
- Tragen Sie die Salbe nicht häufiger als einmal täglich auf.
- Andere Menschen oder Haustiere dürfen die behandelte Fläche für etwa 8 Stunden nach dem Auftragen der Salbe nicht berühren. Falls die behandelte Fläche berührt wird, sollte der Kontaktbereich bei der anderen Person oder dem Haustier abgewaschen werden.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel an der behandelten Fläche schwerwiegende Hautreaktionen bekommen (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. In dieser Altersklasse treten aktinische Keratosen in der Regel nicht auf.

Anwendung von Klisyri zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn Sie Klisyri oder ähnliche Arzneimittel kürzlich angewendet haben, teilen Sie dies Ihrem Arzt vor Beginn der Behandlung mit.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Während der Schwangerschaft sollte Klisyri nicht angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird davon ausgegangen, dass sich die Anwendung dieses Arzneimittels nicht auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt.

Klisyri enthält Propylenglycol

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

3. Wie ist Klisyri anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung einer Fläche von bis zu 25 cm² und für nur einen einmaligen Behandlungszyklus von fünf Tagen vorgesehen.

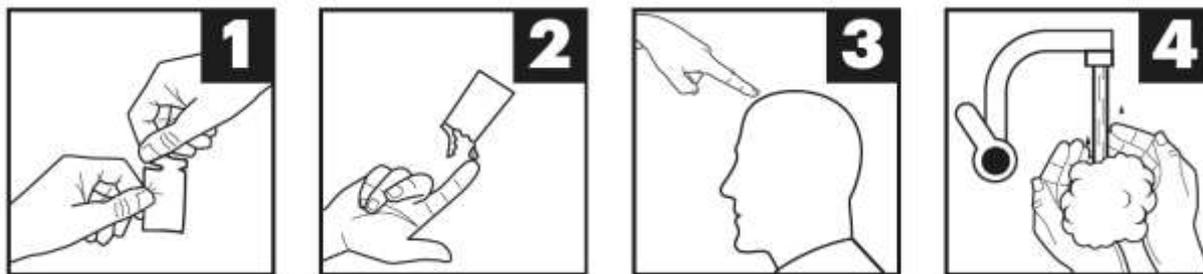
Wenn das behandelte Areal etwa 8 Wochen nach Beginn des Behandlungszyklus keine vollständige Abheilung zeigt oder sich neue Läsionen innerhalb des Behandlungsareals entwickeln, sollte die

Behandlung von Ihrem Arzt überdacht und andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Tragen Sie an 5 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich eine dünne Schicht Klisyri auf die betroffene Fläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut auf. Ein Beutel enthält ausreichend Salbe, um das Behandlungsareal zu bedecken. Heben Sie einen angebrochenen Beutel nicht zur Anwendung an einem anderen Tag auf, auch wenn noch Reste der Salbe vorhanden sind.

Hinweise zur Anwendung:

1. Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife, bevor Sie die Salbe auftragen.
2. Waschen Sie die betroffene Fläche mit einer milden Seife und Wasser und trocknen Sie diese vorsichtig ab.
3. Öffnen Sie für jede Anwendung dieses Arzneimittels einen neuen Beutel.
4. Öffnen Sie den Beutel entlang der Perforation (Abbildung 1).
5. Drücken Sie etwas Salbe auf Ihre Fingerspitze (Abbildung 2).
6. Tragen Sie eine dünne Schicht der Salbe gleichmäßig auf die gesamte betroffene Fläche auf (Abbildung 3).
7. Waschen Sie Ihre Hände nach dem Auftragen der Salbe sofort mit Wasser und Seife (Abbildung 4).
8. Sie dürfen die behandelte Fläche für etwa 8 Stunden weder waschen noch berühren. Nach dieser Zeit dürfen Sie die behandelte Fläche mit einer milden Seife und Wasser waschen.
9. Bedecken Sie die behandelte Fläche nach dem Auftragen von Klisyri nicht mit einem Verband.
10. Wiederholen Sie die oben genannten Schritte für jeden Behandlungstag etwa zur selben Uhrzeit.



Wenn Sie eine größere Menge von Klisyri angewendet haben, als Sie sollten

Waschen Sie den behandelten Bereich mit Wasser und einer milden Seife. Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen schwere Hautreaktionen auftreten.

Wenn Sie die Anwendung von Klisyri vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, tragen Sie die Salbe auf, sobald Sie es bemerken, und fahren Sie dann mit Ihrem regulären Zeitplan für die Behandlung fort. Tragen Sie die Salbe nicht öfter als einmal pro Tag auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nach der Anwendung dieses Arzneimittels kann es auf der behandelten Fläche zu Nebenwirkungen auf der Haut kommen. Diese Nebenwirkungen können sich bis zu 8 Tage nach Beginn der Behandlung verschlimmern. Sie klingen in der Regel innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung wieder ab. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls sich diese Nebenwirkungen verschlimmern.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen an der behandelten Fläche:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Rötung (Erythem)
- Schuppung/Schuppenbildung
- Schorf (Verkrustung)
- Schwellungen
- Ablösung der oberen Hautschicht (Erosion, Ulzeration)

Andere mögliche Nebenwirkungen an der behandelten Fläche:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Schmerzen (Druckschmerzempfindlichkeit; stechendes oder brennendes Gefühl)
- Juckreiz (Pruritus)
- Bläschen (Vesikel, Pusteln)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Klisyri aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nur zur einmaligen Anwendung. Verwenden Sie die Beutel nach dem Öffnen nicht erneut.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Klisyri enthält

- Der Wirkstoff ist: Tirbanibulin. Jeder Beutel enthält 2,5 mg Tirbanibulin in 250 mg Salbe. Jedes Gramm Salbe enthält 10 mg Tirbanibulin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Propylenglycol und Glycerolmonostearat 40-55.

Wie Klisyri aussieht und Inhalt der Packung

Jeder Beutel Klisyri enthält 250 mg weiße bis weißliche Salbe.
Jede Packung enthält 5 Polyethylen/Aluminium-Folienbeutel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.