

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Klisyri 10 mg/g αλοιφή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο αλοιφής περιέχει 10 mg tirbanibulin.
Κάθε φακελίσκος περιέχει 2,5 mg tirbanibulin σε 250 mg αλοιφής.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Προπυλενογλυκόλη 890 mg/g αλοιφής

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αλοιφή.

Λευκή ως υπόλευκη αλοιφή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Klisyri ενδείκνυται για τη θεραπεία πεδίου της μη υπερκερατωσικής, μη υπερτροφικής ακτινικής κεράτωσης (βαθμού 1 κατά Olsen) του προσώπου ή του τριχωτού της κεφαλής σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αλοιφή tirbanibulin πρέπει να εφαρμόζεται στο προσβεβλημένο πεδίο στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής μία φορά την ημέρα για ένα κύκλο θεραπείας 5 διαδοχικών ημερών. Ένα λεπτό στρώμα αλοιφής πρέπει να εφαρμόζεται για να καλύψει το πεδίο θεραπείας έως και 25 cm².

Σε περίπτωση παράλειψης δόσης, ο ασθενής πρέπει να εφαρμόσει την αλοιφή μόλις το θυμηθεί και έπειτα θα πρέπει να συνεχίσει με το κανονικό πρόγραμμα. Ωστόσο, η αλοιφή δεν πρέπει να εφαρμόζεται περισσότερο από μία φορά την ημέρα.

Η αλοιφή tirbanibulin δεν πρέπει να εφαρμόζεται έως ότου το δέρμα επουλωθεί από τη θεραπεία με οποιοδήποτε προηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, διαδικασία ή χειρουργική θεραπεία και δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοιχτές πληγές ή σκασμένο δέρμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να αξιολογηθεί περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν η υπό θεραπεία περιοχή δεν εμφανίσει πλήρη κάθαρση κατά την παρακολούθηση, περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη του κύκλου θεραπείας ή εφεξής, η θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και να επανεξεταστεί η διαχείριση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία για περισσότερους από 1 κύκλο θεραπείας 5 διαδοχικών ημερών (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υποτροπής ή ανάπτυξης νέων βλαβών εντός της υπό θεραπεία περιοχής, πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η tirbanibulin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση την κλινική φαρμακολογία και τις *in vitro* μελέτες, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Klisyri στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ακτινικής κεράτωσης.

Τρόπος χορήγησης

Η αλοιφή tirbanibulin προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια, τα χείλη και το εσωτερικό των ρουθουνιών ή των αυτιών.

Κάθε φακελίσκος προορίζεται για μία μόνο χρήση και πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από ένα ιατρό.

Πριν από την εφαρμογή της tirbanibulin, οι ασθενείς πρέπει να καθαρίζουν το πεδίο θεραπείας με ήπιο σαπούνι και νερό και να το στεγνώνουν. Μικρή ποσότητα αλοιφής από 1 φακελίσκο μίας χρήσης πρέπει να τοποθετηθεί στην άκρη του δακτύλου και ένα λεπτό στρώμα να εφαρμοστεί ομοιόμορφα σε όλο το πεδίο θεραπείας έως μια μέγιστη επιφάνεια θεραπείας 25 cm².

Η αλοιφή πρέπει να εφαρμόζεται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Δεν συνιστάται επίδεση ή άλλως κλειστή περιδέση της υπό θεραπεία περιοχής. Το πλύσιμο και το άγγιγμα της υπό θεραπεία περιοχής πρέπει να αποφεύγεται για περίπου 8 ώρες μετά την εφαρμογή της tirbanibulin. Έπειτα από αυτήν την περίοδο, η υπό θεραπεία περιοχή μπορεί να πλυθεί με ήπιο σαπούνι και νερό.

Τα χέρια πρέπει να πλένονται με σαπούνι και νερό πριν και αμέσως μετά την εφαρμογή της αλοιφής.

Η αλοιφή tirbanibulin προορίζεται για εφαρμογή στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής. Για πληροφορίες σχετικά με εσφαλμένες οδούς χορήγησης, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εσφαλμένη οδός χορήγησης

Η επαφή με τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται. Η αλοιφή tirbanibulin μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των ματιών. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια, τα μάτια πρέπει να ξεπλένονται αμέσως με

μεγάλες ποσότητες νερού και ο ασθενής πρέπει να ζητήσει ιατρική περίθαλψη το συντομότερο δυνατό.

Η αλοιφή tirbanibulin δεν πρέπει να καταπίνεται. Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, ο ασθενής πρέπει να πίνει άφθονο νερό και να ζητήσει ιατρική περίθαλψη.

Η αλοιφή tirbanibulin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο εσωτερικό των ρουθουνιών, στο εσωτερικό των αυτιών ή στα χείλη.

Δεν συνιστάται η εφαρμογή της αλοιφής tirbanibulin μέχρι την επούλωση του δέρματος έπειτα από οποιοδήποτε προηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, διαδικασία ή χειρουργική θεραπεία και δεν πρέπει να εφαρμοστεί σε ανοιχτές πληγές ή σκασμένο δέρμα όπου ο δερματικός φραγμός είναι εκτεθειμένος (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις

Μπορεί να εμφανιστούν έπειτα από τοπική εφαρμογή της αλοιφής tirbanibulin τοπικές δερματικές αντιδράσεις στην υπό θεραπεία περιοχή, όπως ερύθημα, απολέπιση, εφελκίδα, διόγκωση ή οίδημα, διάβρωση/εξέλκωση και σχηματισμός φυσαλίδων/φλυκταινών (βλ. παράγραφο 4.8). Η επίδραση της θεραπείας μπορεί να μην αξιολογηθεί επαρκώς έως ότου αποκατασταθούν οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις.

Έκθεση στον ήλιο

Λόγω της φύσης της νόσου, πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται η υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων τεχνητού μαυρίσματος).

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Η αλοιφή tirbanibulin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Κίνδυνος εξέλιξης σε καρκίνο του δέρματος

Μεταβολές στην όψη της ακτινικής κεράτωσης μπορεί να υποδηλώνει εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο. Κλινικά άτυπες βλάβες για ακτινική κεράτωση ή ύποπτες για κακοήθεια πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Προπυλενογλυκόλη

Η προπυλενογλυκόλη μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Δεδομένης της οδού χορήγησης (τοπική), της μικρής διάρκειας της δόσης (5 ημέρες), της χαμηλής συστημικής έκθεσης (υπονανομοριακή μέση τιμή C_{max}) και τα *in vitro* δεδομένα, υπάρχει χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με την αλοιφή tirbanibulin στη μέγιστη κλινική έκθεση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της tirbanibulin σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η αλοιφή με tirbanibulin δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η tirbanibulin/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με αλοιφή tirbanibulin, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της αλοιφής tirbanibulin στη γονιμότητα. Σε μια μη κλινική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σημειώθηκαν αλλαγές που θεωρούνται ενδεικτικές της τοξικότητας στην ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αλοιφή tirbanibulin δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις. Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις περιλάμβαναν ερύθημα (91%), απολέπιση (82%), εφελκίδα (46%), διόγκωση (39%), διάβρωση/ εξέλκωση (12%) και σχηματισμός φυσαλίδων/φλυκταινών (8%) στο σημείο εφαρμογής. Επιπλέον, έχει αναφερθεί κνησμός στο σημείο εφαρμογής (9,1%) και πόνος (9,9%) στην υπό θεραπεία περιοχή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ερύθημα της θέσης εφαρμογής	Πολύ συχνές
	Αποφολίδωση της θέσης εφαρμογής (απολέπιση)	Πολύ συχνές
	Εσχαροποίηση (εφελκίδα) της θέσης εφαρμογής	Πολύ συχνές
	Διόγκωση της θέσης εφαρμογής	Πολύ συχνές
	Διάβρωση της θέσης εφαρμογής (περιλαμβάνει εξέλκωση)	Πολύ συχνές
	Άλγος της θέσης εφαρμογής ^a	Συχνές
	Κνησμός της θέσης εφαρμογής	Συχνές

	Φυσαλίδες της θέσης εφαρμογής (περιλαμβάνει φλύκταινες)	Συχνές
a)	Ο πόνος στο σημείο εφαρμογής περιλαμβάνει άλγος, ευαισθησία, δήγμα και αίσθημα καύσου στο σημείο εφαρμογής.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις

Οι περισσότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν παροδικές και ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα. Μετά την εφαρμογή της αλοιφής tirbanibulin, τα περιστατικά τοπικών δερματικών αντιδράσεων με βαθμό σοβαρότητας μεγαλύτερη από την έναρξη της θεραπείας ήταν ερύθημα (91%), απολέπιση (82%), εφελκίδα (46%), διόγκωση (39%), διάβρωση/ εξέλκωση (12%) και σχηματισμός φυσαλίδων/φλυκταινών (8%). Οι σοβαρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν με συνολική επίπτωση 13%. Σοβαρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις που εμφανίστηκαν σε συχνότητα > 1% ήταν: ξεφλούδισμα/ σχηματισμός φολίδας (9%), ερύθημα (6%) και σχηματισμός εφελκίδας (2%). Καμία από τις τοπικές δερματικές αντιδράσεις δεν απαιτούσε θεραπεία.

Συνολικά, οι δερματικές αντιδράσεις κορυφώθηκαν 8 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και τυπικά υποχώρησαν εντός 2 έως 3 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αλοιφή tirbanibulin.

Κνησμός και πόνος στο σημείο εφαρμογής

Τα συμβάντα κνησμού και πόνου στο σημείο εφαρμογής ήταν ήπια έως μέτρια ως προς τη σοβαρότητα, παροδικά ως προς τη φύση (επέρχονται κυρίως κατά τις πρώτες 10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας) και στην πλειονότητά τους δεν χρειάστηκαν θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία έπειτα από τοπική εφαρμογή με αλοιφή tirbanibulin μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και σοβαρότητας των τοπικών δερματικών αντιδράσεων. Δεν αναμένονται συστηματικά σημεία υπερδοσολογίας έπειτα από τοπική εφαρμογή αλοιφής tirbanibulin λόγω της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης της tirbanibulin. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να συνίσταται σε θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων.

Για πληροφορίες σχετικά με εσφαλμένες οδούς χορήγησης, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά και χημειοθεραπευτικά για δερματολογική χρήση, λοιπά χημειοθεραπευτικά, κωδικός ATC: D06BX03

Μηχανισμός δράσης

Η tirbanibulin διαταράσσει τους μικροσωληνίσκους μέσω άμεσης δέσμευσης στην τουμπουλίνη, η οποία προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου και αποπτωτικό θάνατο των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων και σχετίζεται με διακοπή της σηματοδότησης της τυροσινικής κινάσης Src.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της tirbanibulin που εφαρμόστηκε στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής για 5 συνεχόμενες ημέρες μελετήθηκε σε 2 κύριες, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με έκδοχο, Φάσης III μελέτες (KX01-AK-003 και KX01-AK-004), που περιλάμβαναν 702 ενήλικες ασθενείς (353 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tirbanibulin και 349 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έκδοχο).

Οι ασθενείς είχαν 4 έως 8 κλινικά τυπικές, ορατές, διακριτές, μη υπερκερατωσικές, μη υπερτροφικές, βλάβες ακτινικής κεράτωσης εντός συνεχούς θεραπείας πεδίου 25 cm² στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής. Σε κάθε προγραμματισμένη ημέρα δοσολογίας, η αλοιφή εφαρμόστηκε σε ολόκληρο το πεδίο θεραπείας. Στην ομάδα της tirbanibulin, η μέση ηλικία ήταν 69 ετών (εύρος 46 έως 90 ετών) και το 96% των ασθενών είχαν τύπο δέρματος Fitzpatrick I, II ή III. Η αποτελεσματικότητα, η οποία μετρήθηκε ως ποσοστό πλήρους (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και μερικής κάθαρσης, αξιολογήθηκε την ημέρα 57.

Την ημέρα 57, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tirbanibulin είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έκδοχο ($p < 0,0001$) (βλ. Πίνακα 2). Η αποτελεσματικότητα ήταν μικρότερη σε βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής σε σύγκριση με τις βλάβες στο πρόσωπο, παρότι εξακολουθεί να είναι στατιστικά σημαντική (βλ. Πίνακας 3).

Πίνακας 2: Ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης την ημέρα 57, πληθυσμός ITT (συγκεντρωτικά δεδομένα KX01-AK-003 και KX01-AK-004)

	Συνολικά (πρόσωπο και τριχωτό κεφαλής)	
	Tirbanibulin 10 mg/g αλοιφή (N=353)	Έκδοχο (N=349)
Ποσοστό πλήρους κάθαρσης (100%) ^α	49% ^γ	9%
Ποσοστό μερικής κάθαρσης (≥75%) ^β	72% ^γ	18%

ITT=Πρόθεση για θεραπεία

- α) Το ποσοστό πλήρους κάθαρσης ορίστηκε ως η αναλογία των ασθενών χωρίς καμία (μηδενική) κλινικά ορατή βλάβη ακτινικής κεράτωσης στο πεδίο της θεραπείας.
- β) Το ποσοστό μερικής κάθαρσης ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους 75% ή περισσότερο των βλαβών ακτινικής κεράτωσης θεραπεύτηκαν σε σύγκριση με τον αρχικό αριθμό βλαβών.
- γ) $p < 0,0001$, σε σχέση με το έκδοχο βάσει Cochran-Mantel-Haenszel με διαστρωμάτωση ανά ανατομική θέση και ανά μελέτη.

Πίνακας 3: Ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης την ημέρα 57 ανά ανατομική θέση, πληθυσμό ITT (συγκεντρωτικά δεδομένα των KX01-AK-003 και KX01-AK-004)

Θέση	Ποσοστό πλήρους κάθαρσης (100%)		Ποσοστό μερικής κάθαρσης (≥75%)	
	Tirbanibulin 10 mg/g αλοιφή (N=353)	Έκδοχο (N=349)	Tirbanibulin 10 mg/g αλοιφή (N=353)	Έκδοχο (N=349)
Πρόσωπο n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
%	56%	10%	78%	21%
(95% CI)	(49% - 62%) ^α	(6% - 14%)	(72% - 83%) ^α	(16% - 26%)
Τριχωτό κεφαλής n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
%	36%	6%	61%	13%
(95% CI)	(27% - 45%) ^α	(3% - 13%)	(51% - 70%) ^α	(7% - 20%)

CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, ITT=Πρόθεση για θεραπεία

- α) $p < 0,0001$, σε σύγκριση με το έκδοχο βάσει Cochran-Mantel-Haenszel με διαστρωμάτωση ανά μελέτη.

Στις μεμονωμένες μελέτες, τα ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης την ημέρα 57 (τα κύρια και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε αυτές τις μελέτες) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με tirbanibulin σε σύγκριση με την ομάδα του εκδόχου ($p \leq 0,0003$), τόσο συνολικά όσο και ανά θέση θεραπείας (πρόσωπο ή τριχωτό της κεφαλής).

Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα

Συνολικά 204 ασθενείς πέτυχαν πλήρη κάθαρση των βλαβών ακτινικής κεράτωσης στο πεδίο θεραπείας την ημέρα 57 (174 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tirbanibulin και 30 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έκδοχο) και ήταν επιλέξιμοι για περίοδο παρακολούθησης 1 έτους για παρακολούθηση

της ασφάλειας και για την αξιολόγηση της παρατεταμένης αποτελεσματικότητας, μέσω αξιολόγησης των βλαβών της ακτινικής κεράτωσης στο πεδίο θεραπείας.

Μετά από έναν χρόνο, το ποσοστό υποτροπών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tirbanibulin ήταν 73%. Ο ρυθμός επανεμφάνισης ήταν υψηλότερος για βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής σε σύγκριση με τις βλάβες στο πρόσωπο. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπές, το 86% είχε 1 ή 2 βλάβες. Επιπλέον, το 48% των ασθενών που εμφάνισαν υποτροπές ανέφερε τουλάχιστον 1 βλάβη που δεν ταυτοποιήθηκε κατά την αρχική θεραπεία (δηλ. πρόσφατα εμφανιζόμενες βλάβες που προσμετρήθηκαν ως υποτροπές).

Κίνδυνος εξέλιξης σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC)

Μέχρι την ημέρα 57, δεν υπήρχαν αναφορές SCC στον πεδίο θεραπείας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tirbanibulin (0 από 353 ασθενείς) ή έκδοχο (0 από 349 ασθενείς). Ένα απομονωμένο SCC στο πεδίο της θεραπείας αναφέρθηκε σε 1 ασθενή μετά την αξιολόγηση της 57ης ημέρας. Αυτό το συμβάν θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι δεν σχετίζεται με τη θεραπεία με tirbanibulin.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Από τους 353 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tirbanibulin στις 2 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες από έκδοχο μελέτες Φάσης III που διεξήχθησαν, οι 246 ασθενείς (70%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ νεότερων και ηλικιωμένων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Klisygί σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αλοιφή tirbanibulin απορροφήθηκε ελάχιστα σε 18 ασθενείς με ακτινική κεράτωση έπειτα από τοπική εφαρμογή μία φορά την ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες σε περιοχή 25 cm². Οι συγκεντρώσεις της tirbanibulin στο πλάσμα ήταν χαμηλές σε σταθερή κατάσταση (μέση μέγιστη συγκέντρωση [C_{max}] της τάξης του 0,258 ng/ml ή 0,598 nM και AUC_{0-24h} της τάξης του 4,09 ng·h/ml).

Κατανομή

Η πρωτεϊνική δέσμευση της tirbanibulin στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 88%.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, η tirbanibulin μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C8. Οι κύριες μεταβολικές οδοί είναι οι αντιδράσεις N-αποβενζυλίωσης και υδρόλυσης. Οι πιο σχετικοί μεταβολίτες χαρακτηρίστηκαν σε ασθενείς με ακτινική κεράτωση σε μια φαρμακοκινητική μελέτη μέγιστης χρήσης και κατέδειξαν ελάχιστη συστηματική έκθεση.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η tirbanibulin δεν αναστέλλει ή επάγει ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και δεν αποτελεί αναστολέα των μεταφορέων εκροής και πρόσληψης σε μέγιστες κλινικές εκθέσεις.

Αποβολή

Η αποβολή της tirbanibulin δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως στον άνθρωπο.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλοιφής με tirbanibulin σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Λόγω της χαμηλής συστηματικής έκθεσης στην tirbanibulin έπειτα από τοπική εφαρμογή αλοιφής με tirbanibulin μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, οι αλλαγές στην ηπατική ή τη νεφρική λειτουργία είναι απίθανο να έχουν κάποια επίδραση στην αποβολή της tirbanibulin. Επομένως, δεν θεωρείται απαραίτητη προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Η tirbanibulin ήταν ένας παράγοντας μέτριας εξ επαφής ευαισθητοποίησης στα ζώα, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

Η tirbanibulin δεν ήταν μεταλλαξιόγonos αλλά προκάλεσε χρωμοσωμική βλάβη και μικροπυρήνες σε μελέτες γονοτοξικότητας. Λεπτομερείς δοκιμές κατέδειξαν ότι η tirbanibulin είναι κλαστογόνο/ανευπλοειδογόνο και σχετίζεται με έναν ουδό, κάτω από τον οποίο δεν υπάρχει επαγωγή συμβάντων γονοτοξικότητας. *In vivo*, η γονοτοξικότητα εμφανίστηκε σε επίπεδα πλάσματος >20 φορές υψηλότερα από την έκθεση του ανθρώπου στη φαρμακοκινητική μελέτη μέγιστης χρήσης. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, η εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων των δυσπλασιών του εμβρύου, εμφανίστηκε πολλαπλάσια κατά 22 φορές και κατά 65 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη φαρμακοκινητική μελέτη μέγιστης χρήσης σε ανθρώπους. Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειώσεις στη γονιμότητα και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα στους απογόνους θηλυκών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σημειώθηκε μείωση του βάρους των όρχεων που συσχετίστηκε με μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος, αυξημένες συχνότητες μη φυσιολογικού σπέρματος και αυξημένη συχνότητα εκφυλισμού του σπερματικού επιθηλίου, που θεωρείται ενδεικτική της τοξικότητας της γονιμότητας του άρρενος, η οποία επήλθε πολλαπλάσια κατά 58 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη φαρμακοκινητική μελέτη για τη μέγιστη χρήση σε ανθρώπους. Ωστόσο, δεν υπήρξαν αλλαγές στους δείκτες ζευγαρώματος ή γονιμότητας στα αρσενικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη
Μονοστεατική γλυκερόλη 40-55

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελίσκοι με εσωτερικό περίβλημα γραμμικού πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας. Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg αλοιφής.

Συσκευασία 5 φακελίσκων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Οι φακελίσκοι πρέπει να απορρίπτονται μετά την πρώτη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1558/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Μελέτη ασφαλείας μετά την άδεια κυκλοφορίας (PASS): Για να διερευνηθεί περαιτέρω ο κίνδυνος εξέλιξης της ακτινικής κεράτωσης (AK) σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC) σε ενήλικες ασθενείς με μη υπερκερατωσική, μη υπερτροφική ακτινική κεράτωση (AK) που λαμβάνουν θεραπεία με tirbanibulin, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διενεργήσει και να καταθέσει τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, τυφλοποιημένης για τον ερευνητή, ελεγχόμενης με ενεργό φάρμακο μελέτης M-14789-41 φάσης 4, παράλληλων ομάδων που διενεργήθηκε σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.</p>	<p>2ο Τρίμηνο/2026</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 10 mg/g ΑΛΟΙΦΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Klisyri 10 mg/g αλοιφή
tirbanibulin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 2,5 mg tirbanibulin σε 250 mg αλοιφής.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Προπυλενογλυκόλη
Μονοστεατική γλυκερόλη 40-55

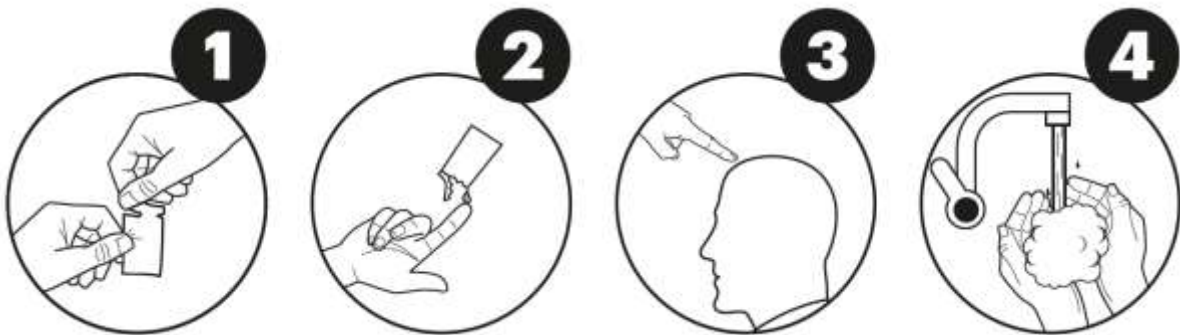
4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Αλοιφή
5 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Δερματική χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε τον φακελίσκο μετά τη χρήση.

Να εκτυπωθεί στο εσωτερικό του καπακιού της χάρτινης συσκευασίας.



Ανοίξτε τον φακελίσκο
Πιέστε λίγη αλοιφή στην άκρη του δακτύλου σας
Εφαρμόστε την αλοιφή στην πάσχουσα περιοχή
Πλύνετε τα χέρια σας
Βλ. φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1558/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Klisyri

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Klisyri 10 mg/g αλοιφή
tirbanibulin
Δερματική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Klisyri 10 mg/g αλοιφή tirbanibulin

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Klisyri και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Klisyri
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Klisyri
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Klisyri
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Klisyri και ποια είναι η χρήση του

Το Klisyri περιέχει τη δραστική ουσία tirbanibulin. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ήπιας ακτινικής κεράτωσης σε ενήλικες. Η ακτινική κεράτωση είναι τραχιά περιοχή του δέρματος που έχει εμφανιστεί σε άτομα που έχουν εκτεθεί υπερβολικά στο φως του ήλιου για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το Klisyri πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον για επίπεδη ακτινική κεράτωση στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Klisyri

Μην χρησιμοποιήσετε το Klisyri

- σε περίπτωση αλλεργίας στην tirbanibulin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Klisyri

- Μην χρησιμοποιείτε το Klisyri έως ότου η περιοχή που πρόκειται να θεραπευτεί να έχει επούλωθεί από οποιοδήποτε προηγούμενο φάρμακο, διαδικασία ή χειρουργική θεραπεία. Μην εφαρμόζετε το Klisyri σε ανοιχτές πληγές ή σε σκασμένο δέρμα.
- Πλύνετε τα χέρια σας εάν τύχει να αγγίξετε την περιοχή όπου εφαρμόσατε την αλοιφή.
- Μην βάζετε το Klisyri στα μάτια σας. Αν κατά λάθος μπει στο μάτι σας, ξεπλύνετε καλά το μάτι με άφθονο νερό, ζητήστε ιατρική βοήθεια το συντομότερο δυνατό και πάρτε αυτό το φύλλο οδηγιών μαζί σας.

- Μην εφαρμόζετε την αλοιφή εσωτερικά, στο εσωτερικό των ρουθουνιών, στο εσωτερικό του αυτιού ή στα χείλη. Αν η αλοιφή έρθει κατά λάθος σε επαφή με κάποια από αυτές τις περιοχές, απομακρύνετε τη ξεπλένοντας με νερό.
- Μην καταπίνετε αυτό το φάρμακο. Πίνετε άφθονο νερό εάν καταπιείτε κατά λάθος αυτό το φάρμακο, ζητήσετε ιατρική βοήθεια και πάρτε αυτό το φύλλο οδηγιών μαζί σας.
- Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- Παρακολουθείστε για τυχόν νέες λεπιδώδεις κόκκινες κηλίδες, ανοιχτές πληγές και αυξημένες ή ήπιες δερματικές επάρσεις γύρω από την υπό θεραπεία περιοχή. Αν δείτε κάποια, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Αφού χρησιμοποιήσετε το Klisyri, αποφύγετε δραστηριότητες που μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική εφίδρωση και αποφύγετε όσο το δυνατόν περισσότερο την έκθεση στο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένων των λαμπών προσομοίωσης ηλιακού φωτός ή των κρεβατιών τεχνητού μαυρίσματος). Όταν βρίσκεστε σε εξωτερικούς χώρους, φορέστε προστατευτικό ρουχισμό και καπέλο.
- Μην καλύπτετε την υπό θεραπεία περιοχή με επιδέσμους μετά τη χρήση του Klisyri.
- Μην εφαρμόζετε περισσότερη αλοιφή από όση σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην εφαρμόζετε την αλοιφή περισσότερες από μία φορές την ημέρα.
- Μην επιτρέπετε σε άλλα άτομα ή κατοικίδια να αγγίζουν την υπό θεραπεία περιοχή για περίπου 8 ώρες μετά την εφαρμογή της αλοιφής. Εάν αγγίξετε την υπό θεραπεία περιοχή, η περιοχή όπου υπήρξε επαφή με το άλλο άτομο ή το κατοικίδιο πρέπει να πλυθεί.
- Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αν εμφανίσετε δερματικές αντιδράσεις σε αυτό το φάρμακο στην υπό θεραπεία περιοχή οι οποίες γίνονται σοβαρές (βλ. παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών καθώς η ακτινική κεράτωση δεν τους προσβάλλει.

Άλλα φάρμακα και Klisyri

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν έχετε ήδη χρησιμοποιήσει Klisyri ή παρόμοια φάρμακα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Klisyri δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν αναμένεται να έχει καμία επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Klisyri περιέχει προπυλενογλυκόλη

Η προπυλενογλυκόλη μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Klisyri

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

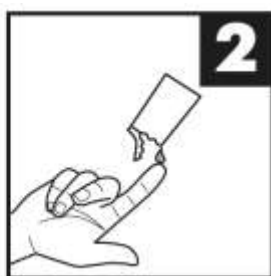
Αυτό το φάρμακο προορίζεται για τη θεραπεία περιοχής έως 25 cm² για μόνον έναν κύκλο θεραπείας πέντε ημερών. Εάν η περιοχή υπό θεραπεία δεν παρουσιάζει πλήρη κάθαρση σε περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη του κύκλου θεραπείας ή αναπτυχθούν νέες αλλοιώσεις εντός της υπό θεραπεία

περιοχής, η θεραπεία πρέπει να επανεξεταστεί από τον γιατρό σας και πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Απλώστε ένα λεπτό στρώμα Klisygi στην πάσχουσα περιοχή στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής μία φορά την ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες. Ένας φακελίσκος περιέχει αρκετή αλοιφή για την κάλυψη της υπό θεραπεία περιοχής. Μην αποθηκεύετε τον ανοιγμένο φακελίσκο για χρήση κάποια άλλη μέρα, ακόμα κι αν έχει μείνει αλοιφή.

Οδηγίες εφαρμογής:

1. Πλένετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό πριν εφαρμόσετε την αλοιφή.
2. Πλύνετε την πάσχουσα περιοχή με ήπιο σαπούνι και νερό και στεγνώστε τη απαλά.
3. Ανοίξτε έναν νέο φακελίσκο κάθε φορά που εφαρμόζετε αυτό το φάρμακο.
4. Ανοίξτε το φακελίσκο κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής (Εικόνα 1).
5. Πιέστε λίγο αλοιφή στην άκρη του δακτύλου σας (Εικόνα 2).
6. Εφαρμόστε ένα λεπτό στρώμα αλοιφής ομοιόμορφα σε ολόκληρη την πάσχουσα περιοχή (Εικόνα 3).
7. Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό αμέσως μετά την εφαρμογή της αλοιφής (Εικόνα 4).
8. Μην πλένετε και μην αγγίζετε την υπό θεραπεία περιοχή για περίπου 8 ώρες. Έπειτα από αυτό το διάστημα, μπορείτε να πλύνετε την υπό θεραπεία περιοχή με ήπιο σαπούνι και νερό.
9. Μην καλύπτετε την υπό θεραπεία περιοχή με επιδέσμους μετά την εφαρμογή του Klisygi.
10. Επαναλάβετε τα παραπάνω βήματα για κάθε ημέρα θεραπείας περίπου την ίδια ώρα της ημέρας.



Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Klisygi από την κανονική

Πλύνετε την υπό θεραπεία περιοχή με ήπιο σαπούνι και νερό. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Klisygi

Εάν παραλείψετε μία δόση, εφαρμόστε την αλοιφή μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα. Μην εφαρμόζετε την αλοιφή περισσότερες από μία φορές την ημέρα.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου, μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα όπου εφαρμόζετε την αλοιφή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιδεινωθούν για έως και 8 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται εντός 2 έως 3 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές.

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπό θεραπεία περιοχή:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- κοκκινίλα (ερύθημα)
- απολέπιση του δέρματος (ξεφλούδισμα)
- εφελκίδα
- διόγκωση
- απώλεια του επάνω στρώματος του δέρματος (διάβρωση, έλκος)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπό θεραπεία περιοχή:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πόνος (ευαισθησία, τσούξιμο ή αίσθημα καύσου)
- φαγούρα (κνησμός)
- φουσκάλες (φυσαλίδες, φλύκταινες)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Klisyri

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία και στην επισήμανση μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Μην επαναχρησιμοποιείτε τους φακελίσκους αφότου ανοιχτούν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Klisyri

- Η δραστική ουσία είναι η tirbanibulin. Κάθε φακελίσκος περιέχει 2,5 mg tirbanibulin σε 250 mg αλοιφής. Κάθε γραμμάριο αλοιφής περιέχει 10 mg tirbanibulin.
- Τα άλλα συστατικά είναι η προπυλενογλυκόλη και η μονοστεατική γλυκερόλη 40-55.

Εμφάνιση του Klisyri και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάθε φακελίσκος Klisyri περιέχει 250 mg λευκής έως υπόλευκης αλοιφής. Κάθε κουτί περιέχει 5 φακελίσκους από πολυαιθυλένιο/φύλλο αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Ισπανία

Παρασκευαστής

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>