

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klisyri 10 mg/g voide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma voidetta sisältää 10 mg tirbanibuliinia.

Yksi annospussi sisältää 2,5 mg tirbanibuliinia 250 mg:ssa voidetta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma voidetta sisältää 890 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Voide.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen voide.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Klisyri on tarkoitettu kasvojen tai päänahan ei-hyperkeratoottisen, ei-hypertrofisen aktiinkeratoosin (Olsenin aste 1) paikallishoitoon aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Tirbanibuliinivoidetta levitetään kasvojen tai päänahan hoidettavalle alueelle kerran päivässä yhden 5 perättäistä päivää käsittävän hoitosyklin ajan. Voidetta levitetään ohut kerros koko hoidettavalle alueelle, jonka koko on enintään 25 cm<sup>2</sup>.

Jos yksi annos unohtuu, voidetta käytetään heti muistettaessa, ja hoitoa jatketaan sen jälkeen normaalin aikataulun mukaan. Voidetta ei saa kuitenkaan käyttää useammin kuin kerran päivässä.

Tirbanibuliinivoidetta ei pidä käyttää ennen kuin iho on parantunut mahdollisesta aiemmasta lääke- tai leikkaushoidosta tai toimenpiteestä eikä sitä pidä käyttää avohaavoihin tai rikkoutuneelle iholle (ks. kohta 4.4).

Terapeuttista vaikutusta voidaan arvioida noin 8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Jos hoidettu alue ei ole täysin oireeton seuraavalla tarkastuskerralla, vähintään noin 8 viikon kuluttua hoitosyklin alkamisesta, on hoitoa arvioitava ja harkittava uudelleen.

Kliinisiä tietoja useammasta kuin yhdestä 5 perättäisen päivän hoitokaksosta ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4). Jos tauti uusiutuu, tai uusia leesioita kehittyy hoidettavalle alueelle, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

## Erityispotilaat

### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Tirbanibuliinivalmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kliinisten farmakologisten- ja *in vitro* -tutkimusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.1).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Klisyri-valmistetta pediatrisille potilaille aktiinikeratoosin hoitoon.

## Antotapa

Tirbanibuliinivoide on tarkoitettu ainoastaan ulkoiseen käyttöön. Voiteen joutumista silmiin, huuliin ja sieraimiin tai korvan sisään on vältettävä.

Yksi annospussi on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan kerran, ja se on hävitettävä käytön jälkeen (ks. kohta 6.6).

Lääkärin on aloitettava hoito ja seurattava sitä.

Hoidettava alue pestään miedolla saippualla ja vedellä ja kuivataan ennen tirbanibuliinivalmisteen käyttöä. Kertakäyttöisestä annospussista puristetaan sormenpäähän hieman voidetta, jota levitetään ohut kerros tasaisesti koko hoitoalueelle. Hoitoalue saa olla enintään 25 cm<sup>2</sup>:n kokoinen.

Voidetta käytetään suunnilleen samaan aikaan päivittäin. Hoidettavaa aluetta ei saa sitoa tai peittää muulla tavoin. Hoidettavan alueen pesemistä ja koskettelua on vältettävä noin 8 tuntia tirbanibuliinivalmisteen käyttämisen jälkeen. Tämän ajan kuluttua hoidetun alueen voi pestä miedolla saippualla ja vedellä.

Kädet on pestävä saippualla ja vedellä ennen voiteen käyttöä ja välittömästi sen jälkeen.

Tirbanibuliinivoide on tarkoitettu levitettäväksi kasvojen tai päänahan alueelle. Tietoja virheellisistä antoreiteistä löytyy kohdasta 4.4.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Virheellinen antoreitti

Silmäkosketusta on vältettävä. Tirbanibuliinivoide saattaa aiheuttaa silmä-ärsytystä. Jos voidetta joutuu vahingossa silmiin, on silmiä huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä, minkä jälkeen tulee hakeutua mahdollisimman pian lääkärin hoitoon.

Tirbanibuliinivoidetta ei saa niellä. Jos voidetta niellään vahingossa, on juotava runsaasti vettä ja hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Tirbanibuliinivoidetta ei saa käyttää sierainten tai korvien sisäpuolelle eikä huuliin.

Tirbanibuliinivoiteen käyttöä ei suositella ennen kuin iho on parantunut mahdollisesta aiemmasta lääke- tai leikkaushoidosta tai toimenpiteestä eikä sitä saa käyttää avohaavoihin eikä vaurioituneelle iholle, jos ihon läpäisyeste on vaurioitunut (ks. kohta 4.2).

### Paikalliset ihoreaktiot

Tirbanibuliinivoiteen iholle levittämisen jälkeen hoidetulla alueella saattaa ilmetä paikallisia ihoreaktioita, kuten eryteemaa, hilseilyä, karstoittumista, turvotusta, eroosiota tai haavaumia ja rakkuloita tai pustuloita, (ks. kohta 4.8). Hoidon vaikutusta ei välttämättä voi arvioida riittävästi ennen paikallisten ihoreaktioiden paranemista.

### Altistuminen auringolle

Sairauden luonteen takia liiallista altistumista auringolle (mukaan lukien aurinkolamput ja solariumit) on vältettävä tai pyrittävä minimoimaan.

### Immuunivajauspotilaat

Tirbanibuliinivoidetta on käytettävä varoen immuunivajauspotilaille.

### Riski etenemisestä ihosyöväksi

Aktiinikeratoosin ilmiömuutokset voivat viitata etenemiseen invasiiviseksi levyepiteelisyöväksi. Aktiinikeratoosille kliinisesti epätyypillisiä leesioita tai leesioita, jotka herättävät epäilyksen maligniteetista, on hoidettava asianmukaisesti.

### Propyleeniglykoli

Propyleeniglykoli saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ottaen huomioon antoreitin (paikallinen), annostelun lyhyen keston (5 päivää), vähäisen systeemisen altistumisen (subnanomolaarinen  $C_{max}$ -keskiarvo) ja *in vitro* -tiedot tirbanibuliinivoiteen yhteisvaikutusten mahdollisuus kliinisellä maksimialtistuksella on vähäinen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tirbanibuliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Tirbanibuliinivoiteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tirbanibuliini / metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito tirbanibuliinivoiteella ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Tirbanibuliinivoiteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole ihmistä koskevia tietoja. Rotilla suoritettussa ei-kliinisessä hedelmällisyyttä ja aikaista alkiokehitystä koskevassa tutkimuksessa muutosten katsottiin viittaavan uroksen hedelmällisyyteen kohdistuvan toksisuuden esiintymiseen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tirbanibuliinivoiteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat paikalliset ihoreaktiot. Paikallisia ihoreaktioita olivat mm. hoidetun alueen eryteema (91%), hilseily (82%), karstaisuus (46%), turvotus (39%), eroosio tai haavaumat (12%) ja rakkulat tai pustulat (8%). Lisäksi hoidetulla alueella on ilmoitettu esiintyvän kutinaa (9,1%) ja kipua (9,9%).

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita ilmoitettiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Hyväksytty termi</b>	<b>Yleisyys</b>
Yleisoireet ja hoidetulla alueella todettavat haitat	Hoidetun alueen punoitus	Hyvin yleinen
	Hoidetun alueen hilseily	Hyvin yleinen
	Hoidetun alueen karstaisuus	Hyvin yleinen
	Hoidetun alueen turvotus	Hyvin yleinen
	Hoidetun alueen eroosio (mukaan lukien haavaumat)	Hyvin yleinen
	Hoidetun alueen kipu <sup>a</sup>	Yleinen
	Hoidetun alueen kutina	Yleinen
	Hoidetun alueen rakkulat (mukaan lukien pustulat)	Yleinen

a) Hoidetun alueen kipuun kuuluvat kipu, arkuus, pistely ja polttelu antopaikalla.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Paikalliset ihoreaktiot*

Useimmat paikalliset ihoreaktiot olivat ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Tirbanibuliinivoiteen käyttämisen jälkeisiä paikallisia ihoreaktioita, jotka olivat asteeltaan lähtötasoa vaikeampia, olivat eryteema (91%), hilseily (82%), karstaisuus (46%), turvotus (39%), eroosio tai haavaumat (12%) ja rakkuloiden tai pustuloiden muodostuminen (8%). Vaikeiden paikallisten ihoreaktioiden kokonaisilmaantuvuus oli 13%. Vaikeita paikallisia ihoreaktioita, joiden ilmaantuvuus oli  $> 1\%$ , olivat hilseily (9%), punoitus (6%) ja karstaisuus (2%). Yksikään paikallisista ihoreaktioista ei vaatinut hoitoa.

Yleisesti ottaen paikallisia ihoreaktioita esiintyi eniten 8 päivää hoidon aloittamisen jälkeen ja ne hävisivät tyypillisesti 2–3 viikon sisällä tirbanibuliinivoidehoidon päättymisestä.

#### *Antokohdan kutina ja kipu*

Antokohdan kutina ja kipu olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, luonteeltaan ohimeneviä (ne ilmenivät enimmäkseen ensimmäisten kymmenen päivän kuluessa hoidon aloittamisesta) ja suurin osa niistä ei edellyttänyt hoitoa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Tirbanibuliinivoiteen paikallisen käytön jälkeinen yliannostus saattaa aiheuttaa paikallisten ihoreaktioiden ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen lisääntymistä. Yliannostuksesta johtuvia systeemisiä oireita ei ole odotettavissa tirbanibuliinivoiteen paikallisen käytön jälkeen tirbanibuliinin vähäisen systeemisen imeytymisen takia. Yliannostus hoidetaan hoitamalla kliiniset oireet.

Katso tiedot virheellisistä antoreiteistä kohdasta 4.4.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibiootit ja kemoterapia-aineet dermatologiseen käyttöön, muut kemoterapia-aineet, ATC-koodi: D06BX03

#### Vaikutusmekanismi

Tirbanibuliini häiritsee mikrotubuluksia sitoutumalla suoraan tubuliiniin, mikä indusoi solusyklin pysähtymistä ja jakautuvien solujen apoptoottista kuolemaa, ja liittyy myös Src-tyrosiinikinaasin signaaloinnin häirintään.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kasvoille ja päänahkaan 5 perättäisen päivän ajan käytetyn tirbanibuliinin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa satunnaistetussa vehikkelikontrolloidussa keskeisessä faasin III kaksoissokkotutkimuksessa (KX01-AK-003 ja KX01-AK-004), joihin osallistui 702 aikuispotilasta (353 potilasta hoidettiin tirbanibuliinilla ja 349 potilasta vehikkelillä).

Potilailla oli 4–8 erillistä kliinisesti tyypillistä, näkyvää, ei-hyperkeratoottista, ei-hypertrofista aktiinikeratoosileesiota yhtenäisellä 25 cm<sup>2</sup> hoitoalueella kasvoissa tai päänahassa. Voidetta käytettiin koko hoitoalueelle jokaisena ajoitettuna annostelupäivänä. Tirbanibuliiniryhmässä keski-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 46–90 vuotta), ja 96%:lla potilaista oli Fitzpatrickin ihotyypit I, II tai III. Tehoa, jota mitattiin täydellisenä (ensisijainen päätetapahtuma) ja osittaisena oireettomuutena, arvioitiin päivänä 57.

Päivänä 57 tirbanibuliinilla hoidetut potilaat olivat täysin tai osittain oireettomia tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin vehikkelillä hoidetut potilaat ( $p < 0,0001$ ) (ks. taulukko 2). Teho oli heikompaa päänahan leesioissa kuin kasvojen leesioissa, mutta kuitenkin tilastollisesti merkitsevää (ks. taulukko 3).

**Taulukko 2: Täysin ja osittain oireettomien määrä päivänä 57, ITT-potilasjoukko (KX01-AK-003:n ja KX01-AK-004:n yhdistetyt tiedot)**

	Yhteensä (kasvot ja päänahka)	
	Tirbanibuliini 10 mg/g voide (N=353)	Vehikkeli (N=349)
Täysin (100%) oireettomien määrä <sup>a</sup>	49% <sup>c</sup>	9%
Osittain (≥75%) oireettomien määrä <sup>b</sup>	72% <sup>c</sup>	18%

ITT=hoitoaikeen mukainen

- Täysin oireeton määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, joilla ei ollut lainkaan (nolla) kliinisesti näkyviä aktiinkeratoosileesioita hoitoalueella.
- Osittain oireeton määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joilla vähintään 75% hoitoalueen lähtötason aktiinkeratoosileesioista oli parantunut.
- $p < 0,0001$  verrattuna vehikkeliin Cochran-Mantel-Haenszelin testillä stratifioituna anatomisen sijainnin ja tutkimuksen mukaan.

**Taulukko 3: Täysin ja osittain oireettomien määrät päivänä 57 anatomisen sijainnin mukaan, ITT-populaatio (KX01-AK-003:n ja KX01-AK-004:n yhdistetyt tiedot)**

Sijainti	Täysin (100%) oireettomien määrä		Osittain (≥75%) oireettomien määrä	
	Tirbanibuliini 10 mg/g voide (N=353)	Vehikkeli (N=349)	Tirbanibuliini 10 mg/g voide (N=353)	Vehikkeli (N=349)
Kasvot n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95% CI)	56% (49 - 62%) <sup>a</sup>	10% (6 - 14%)	78% (72 - 83%) <sup>a</sup>	21% (16 - 26%)
Päänahka n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95% CI)	36% (27 - 45%) <sup>a</sup>	6% (3 - 13%)	61% (51 - 70%) <sup>a</sup>	13% (7 - 20%)

CI = luottamusväli; ITT = hoitoaie

- $p < 0,0001$  verrattuna vehikkeliin Cochran-Mantel-Haenszelin testillä stratifioituna tutkimuksen mukaan.

Yksittäisissä tutkimuksissa täysin ja osittain oireettomien potilaiden määrät päivänä 57 (ensisijainen ja tärkein toissijainen päätetapahtuma näissä tutkimuksissa) olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ryhmässä, jota hoidettiin tirbanibuliinilla verrattuna vehikkeliryhmään ( $p \leq 0,0003$ ), sekä kaikkiaan että hoidetun alueen mukaan (kasvot tai päänahka).

#### *Pitkäaikaisteho*

Yhteensä 204 potilaan aktiinkeratoosileesiot olivat täysin oireettomia hoitoalueella päivänä 57 (174 hoidettiin tirbanibuliinilla ja 30 vehikkelillä). Nämä potilaat soveltuivat osallistumaan yhden vuoden seurantajaksoille, jonka aikana seurattiin turvallisuutta ja selvitettiin pitkäkestoista tehoa arvioimalla hoitoalueen aktiinkeratoosileesioita.

Vuoden kuluttua tirbanibuliinilla hoidetuista potilaista uusiutumismäärä oli 73 %. Päänahan leesioissa taudin uusiutuminen oli todennäköisempää kuin kasvojen leesioissa. Potilaista, joilla tauti uusiutui, 86%:lla oli 1 leesio tai 2 leesiota. Lisäksi 48% potilaista, joilla tauti oli uusiutunut, ilmoitti vähintään 1 leesioista, jota ei havaittu hoitoa aloitettaessa (vasta puhjenneet leesiot laskettiin taudin uusiutumiseksi).

### *Levyepiteelisolukarsinooman (SCC) kehittymisen riski*

Päivään 57 mennessä tirbanibuliinilla tai vehikkelillä hoidettujen potilaiden hoitoalueella ei ilmoitettu yhtään SCC-tapausta (tirbanibuliini 0/353 potilasta ja vehikkeli 0/349 potilasta). Yksi erillinen hoitoalueen SCC-tapaus ilmoitettiin yhdellä potilaalla päivän 57 arvioinnin jälkeen; tutkija katsoi, ettei tämä tapahtuma liittynyt tirbanibuliinihoitoon.

### Iäkkäät potilaat

Tirbanibuliinilla kahdessa satunnaistetussa vehikkelikontrolloidussa vaiheen III kaksoissokkotutkimuksessa hoidetuista 353 potilaasta 246 potilasta (70 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Hoidon tehossa ja turvallisuudessa ei havaittu eroja nuorempien ja iäkkäiden potilaiden välillä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Klisyri-valmisteen käytöstä aktiinikeratoosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Tirbanibuliinivoidetta imeytyi erittäin vähän, kun 18 aktiinikeratoosipotilasta käytti valmistetta paikallisesti kerran päivässä 5 perättäisen päivän ajan 25 cm<sup>2</sup>:n hoitoalueelle. Tirbanibuliinin plasmapitoisuudet olivat vähäisiä vakaassa tilassa (keskimääräinen enimmäispitoisuus [C<sub>max</sub>] oli 0,258 ng/ml tai 0,598 nM ja AUC<sub>0-24 h</sub> oli 4,09 ng·h/ml).

### Jakautuminen

Tirbanibuliini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 88-prosenttisesti.

### Biotransformaatio

Tirbanibuliinia metaboloii *in vitro* pääasiassa CYP3A4 ja vähäisemmässä määrin CYP2C8. Pääasialliset metaboliareitit ovat N-debentsylaatio- ja hydrolyysireaktiot. Oleellimmat metaboliitit, joihin liittyi minimaalinen systeeminen altistus, kuvattiin aktiinikeratoosia sairastavilla potilailla, jotka osallistuiivat maksimaalista käyttöä koskeneeseen farmakokineettiseen tutkimukseen.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, ettei tirbanibuliini inhiboi eikä indusoi sytokromi P450 -entsyymejä eikä ole effluksi- ja sisäänkuljettajaproteiinien inhibiittori maksimaalisilla kliinisillä altistuksilla.

### Eliminaatio

Tirbanibuliinin eliminaatiota ihmisellä ei ole täysin selvitetty.

### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Tirbanibuliinivoiteella ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia potilailla, jotka kärsivät maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta. Koska systeeminen altistuminen tirbanibuliinille on vähäistä käytettäessä tirbanibuliinivoidetta paikallisesti kerran päivässä 5 päivän ajan, on epätodennäköistä, että maksan tai munuaisten toiminnan muutokset vaikuttaisivat tirbanibuliinin eliminaatioon. Annoksen muuttamista ei siksi katsota tarpeelliseksi (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Tirbanibuliini lisäsi kohtalaisesti ihon herkistymistä eläimillä, mutta tätä ei vahvistettu ihmisillä.



Tirbanibuliini ei ole mutageeninen mutta indusoi kromosomivaurioita ja mikrotumia genotoksisuustutkimuksissa. Yksityiskohtaisten testien tulokset viittaavat siihen, että tirbanibuliini on klastogeeninen/aneugeeninen ja että siihen liittyy kynnsarvo, jonka alapuolella genotoksia tapahtumia ei indusoidu. *In vivo* -genotoksisuutta esiintyi plasmatasoilla, jotka olivat yli 20 kertaa korkeammat kuin ihmisen altistumistaso enimmäiskäytön farmakokineettisessä tutkimuksessa. Alkio-sikiökehitystutkimuksissa rotilla ja kaneilla esiintyi alkio- ja sikiötoksisuutta, mukaan lukien sikiön epämuodostumat, 22 kertaa ja 65 kertaa suuremmilla altistustasoilla kuin ihmisen altistustaso enimmäiskäytön farmakokineettisessä tutkimuksessa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalikehitystutkimuksessa hoitoa saaneiden naaraiden jälkeläisillä havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä ja alkio-sikiökuolleisuuden lisääntymistä.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja varhaista alkionkehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin kivesten painon laskua, mikä korreloi siittiöiden määrän ja liikkuvuuden vähenemisen sekä epänormaalien siittiöiden ja siementiehyiden epiteelin degeneraation esiintyvyyden lisääntymisen kanssa. Tämän katsottiin viittaavan hedelmällisyyteen liittyvään toksisuuteen urosrotilla. Tätä esiintyi 58 kertaa suuremmilla altistustasoilla kuin ihmisen altistustaso enimmäiskäytön farmakokineettisessä tutkimuksessa. Urosrottien parittelussa tai hedelmällisyydessä ei kuitenkaan ilmennyt muutoksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Propyleeniglykoli  
Glyserolimonostearaatti 40–55

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Annospussi, jonka sisäosa on lineaarista pienitiheksinen (pienitiheksistä) polyeteeniä. Yksi annospussi sisältää 250 mg voidetta.

Pakkaus sisältää 5 annospussia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Annospussit on hävitettävä ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona  
Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1558/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta voidaan tutkia tarkemmin aktiinkeratoosin (AK) tyvisolukarsinoomaksi (SCC) etenemisen riskiä aikuispotilailla, joilla on tirbanibuliinilla hoidettava ei-hyperkeratoottinen, ei-hypertrofinen aktiinkeratoosi (AK), myyntiluvan haltija toteuttaa ja lähettää tulokset vaiheen 4 satunnaistetusta, tutkijasokkoutetusta, vaikuttavalla aineella kontrolloidusta, rinnakkaisryhmissä toteutettavasta monikeskustutkimuksesta M-14789-41, joka toteutetaan sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.</p>	<p>Q2 2026</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKIKOTELO, JOSSA 10 mg/g VOIDE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Klisyri 10 mg/g voide  
tirbanibuliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi sisältää 2,5 mg tirbanibuliinia 250 mg:ssa voidetta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Propyleeniglykoli  
Glyserolimonostearaatti 40–55

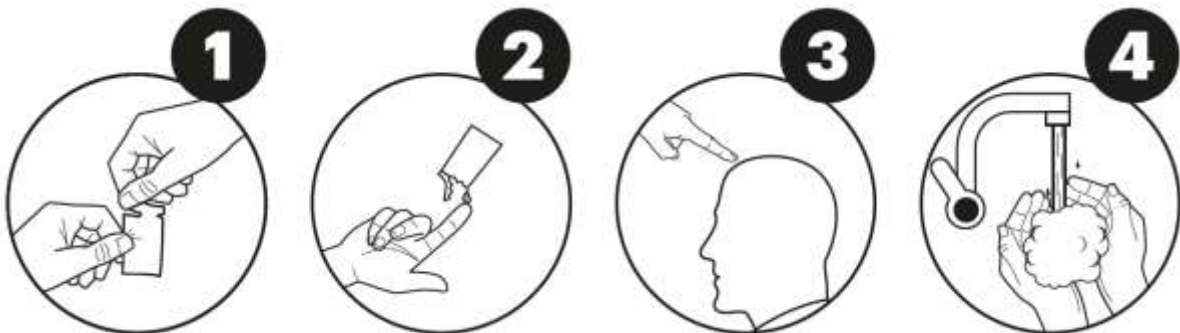
**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Voide  
5 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Iholle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain kertakäyttöön. Hävitä annospussi käytön jälkeen.

*Painetaan kartonkikotelon kannen sisäpuolelle.*



Avaa annospussi.  
Purista hieman voidetta sormenpäähän.  
Levitä voidetta hoidettavalle alueelle.  
Pese kädet.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1558/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Klisyri

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Klisyri 10 mg/g voide  
tirbanibuliini  
Iholle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

250 mg

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Klisyri 10 mg/g voide tirbanibuliini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Klisyri on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Klisyri-valmistetta
3. Miten Klisyri-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Klisyri-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Klisyri on ja mihin sitä käytetään**

Klisyri sisältää vaikuttavana aineena tirbanibuliinia. Sitä käytetään aikuisten lievän aktiinikeratoosin hoitoon. Aktiinikeratoosi on karkea ihoalue, joka on kehittynyt pitkän ajan kuluessa liialle auringonvalolle altistuneilla henkilöillä. Klisyri-valmistetta käytetään vain kasvoissa ja päänahassa esiintyvän litteän aktiinikeratoosin hoitoon.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Klisyri-valmistetta**

##### **Älä käytä Klisyri-valmistetta**

- jos olet allerginen tirbanibuliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Klisyri-valmistetta

- Älä käytä Klisyri-valmistetta ennen kuin hoidettu alue on parantunut mahdollisen aiemman lääke- tai leikkaushoidon tai toimenpiteen jälkeen. Älä käytä Klisyri-valmistetta avohaavoihin tai rikkoutuneelle iholle.
- Pese kädet, jos kosketat vahingossa aluetta, johon olet levittänyt voidetta.
- Varo Klisyri-valmisteen joutumista silmiin. Jos sitä joutuu vahingossa silmiin, huuhto silmiä perusteellisesti runsaalla vedellä ja hakeudu lääkäriin mahdollisimman pian ja ota tämä pakkausseloste mukaan.
- Älä käytä voidetta sisäisesti, sieraimiin tai korvan sisään tai huuliin. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, pese se pois vedellä huuhtelemalla.
- Älä niele tätä lääkevalmistetta. Jos nielet lääkevalmistetta vahingossa, juo runsaasti vettä, hakeudu lääkäriin ja ota tämä pakkausseloste mukaan.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on immuunijärjestelmän ongelmia.
- Tarkkaile, kehittykö hoidetun alueen ympäristöön uusia hilseileviä punaisia läiskiä, avohaavoja tai koholla olevia tai syylämäisiä pesäkkeitä. Jos huomaat näitä, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- Vältä Klisyri-valmisteen käytön jälkeen mahdollisuuksien mukaan voimakasta hikoilua aiheuttavaa toimintaa ja auringonvalolle altistumista (mukaan lukien aurinkolamput ja solariumit). Käytä ulkona ollessasi suojaavaa vaatekappausta ja hattua.
- Älä peitä hoidettua aluetta siteillä Klisyri-valmisteen käytön jälkeen.
- Älä käytä voidetta enempää kuin lääkäri on neuvonut.
- Älä käytä voidetta useammin kuin kerran päivässä.
- Älä anna muiden henkilöiden tai lemmikkien koskea hoidettuun alueeseen noin 8 tuntiin voiteen levittämisen jälkeen. Jos hoidettuun alueeseen kosketaan, on toisen henkilön tai lemmikin voidetta koskettanut alue pestävä.
- Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle tulee vaikeita ihoreaktioita tällä lääkevalmisteella hoidetulle alueelle (ks. kohta 4).

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkevalmistetta alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille, koska tässä ikäryhmässä ei esiinny aktiinkeratoosia.

### **Muut lääkevalmisteet ja Klisyri**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos olet käyttänyt aiemmin Klisyri-valmistetta tai muita samankaltaisia lääkevalmisteita, kerro asiasta lääkärillesi ennen hoidon aloittamista.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Klisyri-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkevalmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **Klisyri sisältää propyleeniglykolia**

Propyleeniglykoli saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

## **3. Miten Klisyri-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämä lääke on tarkoitettu enintään 25 cm<sup>2</sup>:n kokoisen alueen hoitoon vain yhden 5 päivän mittaisen hoitojakson ajan. Jos hoidettu alue ei parane täysin noin 8 viikossa hoitosyklin aloittamisesta tai uusia leesioita kehittyä hoidetulle alueelle, lääkärin tulee harkita hoitoa uudelleen ja miettiä muita hoitovaihtoehtoja.

Levitä ohut kerros Klisyri-valmistetta kasvojen tai päänahan hoidettavalle alueelle kerran päivässä 5 perättäisen päivän ajan. Yksi annospussi sisältää riittävästi voidetta koko hoidettavalle alueelle. Älä säästä avattua annospussia toista päivää varten, vaikka siinä olisikin vielä voidetta jäljellä.

Käyttöohjeet:

1. Pese kädet saippualla ja vedellä ennen voiteen levittämistä.
2. Pese hoidettava alue miedolla saippualla ja vedellä ja kuivaa se varovasti.

3. Avaa aina tätä lääkevalmistetta käyttäessäsi uusi annospussi.
4. Avaa annospussi rei'itettyä viivaa pitkin (kuva 1).
5. Purista hieman voidetta sormenpäähän (kuva 2).
6. Levitä ohut kerros voidetta tasaisesti koko hoidettavalle alueelle (kuva 3).
7. Pese kädet saippualla ja vedellä välittömästi voiteen levittämisen jälkeen (kuva 4).
8. Älä pese tai kosketa hoidettua aluetta noin 8 tuntiin. Tämän ajan kuluttua hoidetun alueen voi pestä miedolla saippualla ja vedellä.
9. Älä peitä hoidettua aluetta siteillä Klisyri-valmisteen käytön jälkeen.
10. Toista edellä olevat vaiheet jokaisena hoitopäivänä suunnilleen samaan aikaan päivästä.



#### **Jos käytät enemmän Klisyri-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Pese hoidettu alue miedolla saippualla ja vedellä. Jos sinulle ilmaantuu vaikeita ihoreaktioita, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

#### **Jos unohdat käyttää Klisyri-valmistetta**

Jos unohdat yhden annoksen, käytä voidetta heti muistaessasi ja jatka sen jälkeen normaalilla aikataululla. Älä käytä voidetta useammin kuin kerran päivässä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinulla saattaa ilmetä tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen haittavaikutuksia iholla kohdassa, johon olet voidetta levittänyt. Nämä haittavaikutukset saattavat pahentua 8 päivän aikana hoidon aloittamisen jälkeen, ja ne katoavat tyypillisesti 2–3 viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, ota yhteyttä lääkäriin.

#### **Yleisimmät hoitoalueella esiintyvät haittavaikutukset:**

**Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- punoitus (eryteema)
- ihon hilseily
- ruvet (karstoittuminen)
- turvotus
- ihon pintakerroksen häviäminen (erosio, haavauma)

#### **Muut mahdolliset hoitoalueella esiintyvät haittavaikutukset:**

**Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- kipu (arkuus, pistely tai kuumotus)
- kutina
- rakkulat (vesirakkulat, märkärakkulat)

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Klisyri-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Älä käytä tätä lääkettä ulkokotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Vain kertakäyttöön. Älä käytä annospusseja uudelleen avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Klisyri sisältää**

- Vaikuttava aine on tirbanibuliini. Yksi annospussi sisältää 2,5 mg tirbanibuliinia 250 mg:ssa voidetta. Yksi gramma voidetta sisältää 10 mg tirbanibuliinia.
- Muut ainesosat ovat propyleeniglykoli ja glyserolimonostearaatti 40–55.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Yksi Klisyri-annospussi sisältää 250 mg valkoista tai luonnonvalkoista voidetta.

Yksi pakkaus sisältää viisi polyeteeni-/alumiinifolioannospussia.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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**

**Italia**  
Almirall SpA  
Tel.: +39 02 346181



Almirall, S.A.  
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00  
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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.