

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Klisyri 10 mg/g kenőcs

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A kenőcs 10 mg tirbanibulint tartalmaz grammonként.  
2,5 mg tirbanibulint tartalmaz 250 mg kenőcsben tasakonként.

### Ismert hatású segédanyagok

A kenőcs 890 mg propilén glikolt tartalmaz grammonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kenőcs.

Fehér-törtfehér kenőcs.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Klisyri az arc vagy a fejbőr nem hyperkeratoticus, nem hypertrophiás keratosis actinicájának (Olsen-féle osztályozás: 1) területi kezelésére javallott felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A tirbanibulin-kenőcsöt az arc vagy a fejbőr érintett területén kell alkalmazni naponta egyszer, egy, 5 egymást követő naptól álló kezelési ciklus során. A kenőcsöt vékony rétegben kell alkalmazni a legfeljebb 25 cm<sup>2</sup> méretű kezelt terület befedésére.

Ha kimarad egy adag, a betegnek mielőbb alkalmaznia kell a kenőcsöt, amint eszébe jut, majd a szokásos ütemterv szerint kell folytatnia az adagolást. A kenőcs azonban nem alkalmazható naponta egynél több alkalommal.

A tirbanibulin-kenőcs nem alkalmazható addig, amíg a bőr meg nem gyógyult a korábbi gyógyszeres kezelések, eljárások vagy műtéti kezelések után, és nem szabad nyílt sebekben vagy berepedezett bőrön alkalmazni (lásd 4.4 pont).

A terápiás hatás a kezelés kezdete után körülbelül 8 héttel értékelhető. Ha a kezelt terület nem mutat teljes elváltozásmentességet az utánkövetési vizsgálat során, a kezelési ciklus kezdete után körülbelül 8 héttel, vagy azt követően, akkor a kezelést újra kell értékelni.

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok 1-nél több, 5 egymást követő naptól álló kezelési ciklussal történő kezeléssel kapcsolatban (lásd 4.4 pont). Ha kiújulás történik vagy új laesiók jelennek meg a kezelési területen, más kezelési lehetőségeket kell megfontolni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Máj- vagy vesekárosodás*

A tirbanibulin-kenőcsöt vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. A klinikai farmakológiai és *in vitro* vizsgálatok alapján nem szükséges dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek*

Nem szükséges dózismódosítás (lásd 5.1 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A Klisyrinek keratosis actinica javallatában gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

A Klisyri kenőcs kizárólag külsőleg alkalmazható. A szemekkel, ajkakkal, az orrlyukakkal vagy a fül belső felületével való érintkezést kerülni kell.

Minden tasak kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, és alkalmazás után kidobandó (lásd 6.6 pont).

A kezelést orvosnak kell indítania és nyomon követnie.

A tirbanibulin alkalmazása előtt a betegnek meg kell mosnia a kezelendő területet enyhe szappanos vízzel, és meg kell azt szárítania. Némi kenőcsöt ki kell nyomni 1 darab egyszer használatos tasakból az ujjbegyre, és vékony rétegben egyenletesen alkalmazni a legfeljebb 25 cm<sup>2</sup>-es, teljes kezelendő területen.

A kenőcsöt minden nap nagyjából azonos időpontban kell alkalmazni. A kezelt területet nem szabad bekötni, vagy más módon elzárni. A kezelt terület mosása és megérintése a tirbanibulin alkalmazása után körülbelül 8 órán át kerülendő. Ezt követően a kezelt terület enyhe szappanos vízzel lemosható.

A kenőcs alkalmazása előtt, és az alkalmazás után azonnal kezet kell mosni szappanos vízzel.

A tirbanibulin-kenőcs az arcon és a fejbőrön való alkalmazásra szolgál. A helytelen alkalmazási móddal kapcsolatos információkért lásd a 4.4 pontot.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Helytelen alkalmazási mód

A szembe kerülés kerülendő. A tirbanibulin-kenőcs szemirritációt okozhat. Véletlen szembe kerülés esetén a szemet bő vízzel azonnal ki kell öblíteni, és a betegnek mihamarabb orvoshoz kell fordulnia.

A tirbanibulin-kenőcsöt nem szabad lenyelni. Véletlen lenyelés esetén a beteg sok vizet igyon, és orvoshoz kell fordulnia.

A tirbanibulin-kenőcs nem alkalmazható az orrlyukak belsejében, a fülekben, illetve az ajkakon.

A tirbanibulin-kenőcs alkalmazása nem javasolt addig, amíg a bőr meg nem gyógyult a korábbi gyógyszeres kezelések, eljárások vagy műtéti kezelések után, és nem szabad nyílt seben vagy berepedezett bőrön alkalmazni, ahol a bőr mechanikus védelme sérült (lásd 4.2 pont).

#### Helyi bőrreakciók

A tirbanibulin-kenőcs helyi alkalmazása után helyi bőrreakciók fordulhatnak elő a kezelt területen, köztük erythema, hámlás/pikkelyesedés, pörkösödés, duzzanat, erózió/fekélyesedés, valamint vízhólyagképződés/gennyhólyagképződés (lásd 4.8 pont). Előfordulhat, hogy a kezelés hatásosságát nem lehet megfelelően értékelni a helyi bőrreakciók megszűnéséig.

#### Napexpozíció

A betegség jellege miatt a túlzott mértékű napfény-expozíció (beleértve a kvarclámpákat és a szoláriumot is) kerülendő vagy minimalizálendő.

#### Immunkompromittált betegek

A tirbanibulin-kenőcs immunkompromittált betegeknél csak kellő körültekintéssel alkalmazható.

#### A bőrrákká progresszió kockázata

A keratosis actinica megjelenésében bekövetkezett változás invazív laphámsejtes carcinomává progresszióra utalhat. A keratosis actinica szempontjából klinikailag atípusos, vagy malignitásra gyanús laesiókat megfelelően kezelni kell.

#### Propilénglikol

A propilénglikol bőrirritációt okozhat.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.

Az alkalmazási mód (helyi), az adagolás rövid időtartama (5 nap), az alacsony szisztémás expozíció (szubnanomolos nagyságrendű átlag  $C_{max}$ ), és az *in vitro* adatok alapján kicsi a valószínűsége a tirbanibulin-kenőccsel történő interakciónak a maximális klinikai expozíció mellett.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A tirbanibulin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A tirbanibulin-kenőcs alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tirbanibulin / a tirbanibulin metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttnél/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A tirbanibulin-kenőcs alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a tirbanibulin-kenőcs termékenységre kifejtett hatásáról. Egy nem klinikai termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban patkányoknál olyan változások jelentkeztek, melyekről úgy vélik, férfi termékenységi toxicitást jeleznek (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tirbanibulin-kenőcs nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a helyi bőrreakciók voltak. A helyi bőrreakciók közé tartozott az alkalmazás helyén fellépő erythema (91%), hámlás/pikkelyesedés (82%), pörkösödés (46%), duzzanat (39%), erózió/fekélyesedés (12%), valamint vízhólyagképződés/gennyhólyagképződés (8%). Ezen kívül az alkalmazási helyen fellépő viszketésről (9,1%) és fájdalomról (9,9%) számoltak be a kezelt területen.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat a klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokat sorolja fel. Az előfordulási gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### **1. táblázat: Mellékhatások**

<b>MedDRA szervrendszer</b>	<b>Előnyben részesített kifejezés</b>	<b>Gyakoriság</b>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Erythema az alkalmazás helyén	Nagyon gyakori
	Exfoliatio az alkalmazás helyén (hámlás és pikkelyesedés)	Nagyon gyakori
	Pörkösödés az alkalmazás helyén	Nagyon gyakori
	Duzzanat az alkalmazás helyén	Nagyon gyakori
	Erosio az alkalmazás helyén (beleértve a fekélyt is)	Nagyon gyakori
	Fájdalom az alkalmazás helyén <sup>a</sup>	Gyakori
	Az alkalmazás helyén fellépő viszketés	Gyakori
	Vesiculák az alkalmazás helyén (köztük pustulák)	Gyakori

a) Az alkalmazás helyén fellépő fájdalom közé tartozik a fájdalom, nyomásérzékenység, szúró és égő érzés az alkalmazás helyén.

##### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

###### *Helyi bőrreakciók*

A legtöbb helyi bőrreakció átmeneti jellegű, és enyhe vagy közepesen súlyos volt. A tirbanibulin-kenőcs alkalmazása után a kiindulásnál nagyobb súlyossági fokú helyi bőrreakciók előfordulásai a

következők voltak: erythema (91%), hámlás/pikkelyesedés (82%), pörkösödés (46%), duzzanat (39%), erózió/fekélyesedés (12%), valamint vízhólyagképződés/gennyhólyagképződés (8%). A súlyos helyi bőrreakciók összesített előfordulási aránya 13% volt. A több mint 1%-os előfordulási arányú súlyos helyi bőrreakciók: hámlás/pikkelyesedés (9%), erythema (6%) és pörkösödés (2%). A helyi bőrreakciók egyike sem igényelt kezelést.

Összességében a helyi bőrreakciók a tirbanibulin-kenőccsel való kezelés elkezdése utáni 8. napon voltak a legsúlyosabbak, majd elmúltak a kezelés befejezése utáni 2-3 héten belül.

#### *Helyi viszketés és fájdalom*

Az alkalmazás helyén fellépő viszketés és fájdalom eseteinek súlyossága az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt, átmenetiek voltak (legtöbbször a kezelés kezdete utáni 10 napon belül alakultak ki), és a legtöbb eset nem igényelt kezelést.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A tirbanibulin-kenőccsel történő helyi alkalmazást követő túlادagolás a helyi bőrreakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának növekedését okozhatja. A tirbanibulin-kenőccsel történő helyi alkalmazást követően nem várhatóak szisztémás túlادagolási jelek a tirbanibulin alacsony szisztémás felszívódása miatt. A túlادagolás kezelésének a klinikai tünetek kezeléséből kell állnia.

A helytelen alkalmazási módokkal kapcsolatos információkért lásd a 4.4 pontot.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok és chemotherapeuticumok bőrgyógyászati használatra, egyéb chemotherapeuticumok, ATC kód: D06BX03

#### Hatásmechanizmus

A tirbanibulin a tubulinhoz történő közvetlen kötődéssel megszakítja a mikrotubulusok működését, ami a sejtciklus leállítását és az osztódó sejtek apoptotikus halálát okozza, és összefüggésben áll a Src tirozin-kináz jelátvitel megszakításával.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az arcon vagy a fejbőrön 5 egymást követő napig alkalmazott tirbanibulin hatásosságát és biztonságosságát 2 kulcsfontosságú (pivotális), randomizált, kettős vak, vivőanyag-kontrollos III. fázisú vizsgálatban (KX01-AK-003 és KX01-AK-004) tanulmányozták 702 felnőtt beteg bevonásával (353 tirbanibulinnal és 349 vivőanyaggal kezelt betegnél).

A betegeknek 4-8 klinikailag típusos, látható, diszkrét, nem hyperkeratoticus, nem hypertrophiás keratosis actinica laesiójuk volt egybefüggő 25 cm<sup>2</sup>-es kezelési területen az arcon vagy a fejbőrön. Minden ütemezett adagolási napon a kenőcsöt a teljes kezelési területre vitték fel. A tirbanibulin-csoportban az átlag életkor 69 év volt (tartomány: 46–90 év), és a betegek 96%-ának I-es, II-es vagy III-as Fitzpatrick bőrtípusa volt. A teljes (elsődleges végpont) vagy részleges elváltozásmentességi aránnyal mért hatásosságot az 57. napon értékelték.

Az 57. napon a tirbanibulinnal kezelt betegeknel statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a teljes vagy részleges elváltozásmentességi arány, mint a vivőanyaggal kezelt betegeknel ( $p < 0,0001$ ) (lásd 2. táblázat). A hatásosság a fejbőr laesiói esetében alacsonyabb volt, mint az arc laesiói esetében, azonban továbbra is statisztikailag szignifikáns mértékű (lásd 3. táblázat).

**2. táblázat: Teljes és részleges elváltozásmentességi arányok az 57. napon, ITT populáció (összesített adatok a KX01-AK-003 és a KX01-AK-004 vizsgálatból)**

	Összesítve (arc és fejbőr)	
	Tirbanibulin 10 mg/g kenőcs (N=353)	Vivőanyag (N=349)
Teljes (100%-os) elváltozásmentességi arány <sup>a</sup>	49% <sup>c</sup>	9%
Részleges ( $\geq 75\%$ -os) elváltozásmentességi arány <sup>b</sup>	72% <sup>c</sup>	18%

ITT=Kezelésbe bevont

- A teljes elváltozásmentességi arány meghatározása: azon betegek aránya, akiknél a kezelt területen nem volt (nulla) klinikailag látható keratosis actinicas laesio.
- A részleges elváltozásmentességi arány meghatározása: azon betegek százalékos aránya, akiknél a kezelt területen a keratosis actinicas laesiók kiindulási számának legalább 75%-a eltűnt.
- $p < 0,0001$ ; a vivőanyaggal a Cochran–Mantel–Hansel-tesztel összehasonlítva, az anatómiai elhelyezkedés és a vizsgálat alapján rétegezve.

**3. táblázat: Teljes és részleges elváltozásmentességi arány az 57. napon anatómiai elhelyezkedés szerint, ITT populáció (összesített adatok a KX01-AK-003 és a KX01-AK-004 vizsgálatból)**

Elhelyezkedés	Teljes (100%-os) elváltozásmentességi arány		Részleges ( $\geq 75\%$ -os) elváltozásmentességi arány	
	Tirbanibulin 10 mg/g kenőcs (N=353)	Vivőanyag (N=349)	Tirbanibulin 10 mg/g kenőcs (N=353)	Vivőanyag (N=349)
Arc	n/N 133/238 56% (95%-os CI) (49% - 62%) <sup>a</sup>	23/239 10% (6% - 14%)	185/238 78% (72% - 83%) <sup>a</sup>	49/239 21% (16% - 26%)
Fejbőr	n/N 41/115 36% (95%-os CI) (27% - 45%) <sup>a</sup>	7/110 6% (3% - 13%)	70/115 61% (51% - 70%) <sup>a</sup>	14/110 13% (7% - 20%)

CI=konfidencia intervallum; ITT=kezeltni kívánt

- $p < 0,0001$ ; a vivőanyaggal a Cochran–Mantel–Hansel-tesztel összehasonlítva, a vizsgálat alapján rétegezve.

Az egyes vizsgálatoknál a teljes vagy részleges elváltozásmentességi arány az 57. napon (az elsődleges és fő másodlagos végpontok ezekben a vizsgálatokban) statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a tirbanibulinnal kezelt csoportnál, mint a vivőanyaggal kezelt csoportnál ( $p \leq 0,0003$ ) összességében és kezelési terület szerint (arc vagy fejbőr) egyaránt.

#### Hosszú távú hatásosság

Összesen 204 beteg ért el teljes elváltozásmentességet a keratosis actinicas laesiók tekintetében a kezelt területen az 57. napon (174 tirbanibulinnal kezelt és 30 vivőanyaggal kezelt), és volt alkalmas egy 1 éves utánkövetési időszakra a biztonságossági monitorozás, illetve a hosszantartó hatásosságnak a kezelt területen található keratosis actinicas laesiók vizsgálatával történő értékelése céljából.

Egy évet követően a kiújulási arány a tirbanibulinnal kezelt betegeknek 73% volt. Az arci laesiókkal összehasonlítva magasabb volt a kiújulási arány a fejbőr laesioi esetében. A kiújulást mutató betegek 86%-ánál fordult elő 1 vagy 2 laesio, és a betegek 48%-a jelentett legalább 1 olyan laesiót, ami nem volt jelen az első kezelés idején (tehát ezek újonnan kialakuló laesiók voltak, melyeket kiújulásnak tekintettek).

#### *A squamosus sejtes carcinomává (SCC) progresszió kockázata*

Az 57. napig nem számoltak be a kezelt területen SCC-ről sem a tirbanibulinnal (0/353 beteg), sem a vivőanyaggal (0/349 beteg) kezelt betegeknek. Egy izolált SCC-s esetet jelentettek a kezelt területen 1 betegnél az 57. napi értékelést követően; ez az esemény a vizsgáló megítélése szerint nem állt összefüggésben a tirbanibulinnal történő kezeléssel.

#### Idősek

Az elvégzett 2 randomizált, kettős vak, vivőanyag kontrollos III. fázisú vizsgálatban a 353 tirbanibulinnal kezelt beteg közül 246 beteg (70%) volt legalább 65 éves korú. A fiatalabb és az idősebb betegeknek általánosságban nem volt különbség a biztonságosság vagy a hatásosság szempontjából.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Klisyri vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől keratosis actinica kezelésénél (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

A tirbanibulin-kenőcs minimálisan szívódott fel 18 keratosis actinicas betegnél az egymást követő 5 napon keresztül, 25 cm<sup>2</sup>-es területen történő napi egyszeri helyi alkalmazást követően. A tirbanibulin-plazmakoncentrációk alacsonyok voltak dinamikus egyensúlyi állapotban (átlagos maximális koncentráció [C<sub>max</sub>]: 0,258 ng/ml vagy 0,598 nM és az AUC<sub>0-24h</sub>: 4,09 ng×h/ml).

#### Eloszlás

A tirbanibulin fehérjékötése a humán plazmafehérjékhez körülbelül 88%.

#### Biotranszformáció

A tirbanibulint *in vitro* főként a CYP3A4 enzim metabolizálja, kisebb mértékben pedig a CYP2C8. A fő metabolikus útvonalak az N-debenziláció és a hidrolízis. A legfontosabb metabolitokat egy maximális alkalmazású farmakokinetikai vizsgálatban azonosították keratosis actinicas betegnél, és minimális szisztémás expozícióban voltak jelen.

Az *in vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a tirbanibulin nem gátolja és nem is indukálja a citokróm P450-es enzimeket, és nem gátolja sem az efflux-, sem a felvevő transzportereket a maximális klinikai expozíciók esetén.

#### Elimináció

A tirbanibulin embereknél történő eliminációját nem írták le teljesen.

#### *Máj- és vesekárosodás*

Nem végeztek szakmai szabályoknak megfelelő vizsgálatokat a tirbanibulin-kenőccsel máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegnél. A tirbanibulin-kenőcs 5 napon át naponta egyszer történő helyi alkalmazását követően a tirbanibulin alacsony szisztémás expozíciója miatt nem valószínű, hogy



a máj- vagy vesefunkciós eltérések hatással lennének a tirbanibulin eliminációjára. Ezért nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A tirbanibulin enyhe kontakt szenzibilizáló hatást mutatott állatoknál, de ezt nem erősítették meg emberek esetén.

A tirbanibulin nem volt mutagén, de kromoszómakárosodást és mikronukleusokat indukált a genotoxicitási vizsgálatokban. A részletes vizsgálat felvetette, hogy a tirbanibulin klasztogén/aneugén, és egy bizonyos küszöbértéke van, amely alatt nem vált ki genotoxicitási eseményt. Genotoxicitás *in vivo* a maximális alkalmazású farmakokinetikai vizsgálatban alkalmazott humán expozíciónál több mint 20-szor nagyobb plazmaszinteknél fordult elő.

Az embrio-foetalis fejlődési vizsgálatokban patkányoknál és nyulaknál embrionális és foetalis toxicitás, köztük foetalis malformációk fordultak elő a maximális alkalmazású farmakokinetikai humán vizsgálatban megfigyelt humán expozíciónál 22-szer és 65-ször nagyobb plazmaszinteknél. Patkányoknál egy prenatális és postnatális fejlődési vizsgálatban termékenységszökkenés és fokozott embrio-foetalis letalitás volt megfigyelhető a kezelt nőstények utódainál.

Patkányoknál egy termékenységi és egy korai embrionális fejlődési vizsgálatban a herék tömegének csökkenése, ami összefüggésben volt a spermaszámcsökkenéssel, a spermák motilitásának csökkenésével, a rendellenes spermiumok fokozott előfordulásával, a herecsatorna-epithelium degenerációjának gyakoribb előfordulásával, a férfi termékenységi toxicitás mutatójának tekinthető, ami a maximális alkalmazású farmakokinetikai humán vizsgálatban megfigyelt humán expozíció 58-szorosánál nagyobb koncentrációknál fordult elő. Nem volt azonban változás a hímek párosodásában vagy termékenységi mutatóiban.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

propilénglikol  
glicerín-monosztearát 40-55

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Tasakok lineáris kis sűrűségű polietilén belső réteggel. 250 mg kenőcsöt tartalmaz tasakonként.

5 tasakot tartalmaz dobozonként.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A tasakok kidobandók az első felhasználás után.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1558/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. július 16

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
<p>Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A tirbanibulinnal kezelt nem hyperkeratoticus, nem hypertrophiás keratosis actinicában szenvedő felnőtt betegek keratosis actinicájának (KA) laphámsejtes carcinómává (SCC) progediálása kockázatának értékelése érdekében esetében a forgalombahozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia és be kell nyújtania a megállapodásnak megfelelő protokoll szerint lefolytatott, M-14789-41 számú, IV. fázisú, multicentrikus, randomizált, a vizsgáló szempontjából vak, aktív kontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálat eredményeit.</p>	<p>2026. 2. negyedév</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg/g KENŐCSÖT TARTALMAZÓ DOBOZ

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Klisyri 10 mg/g kenőcs  
tirbanibulin

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg tirbanibulint tartalmaz 250 mg kenőcsben tasakonként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Propilénglikol  
Glicerín-monosztearát 40-55

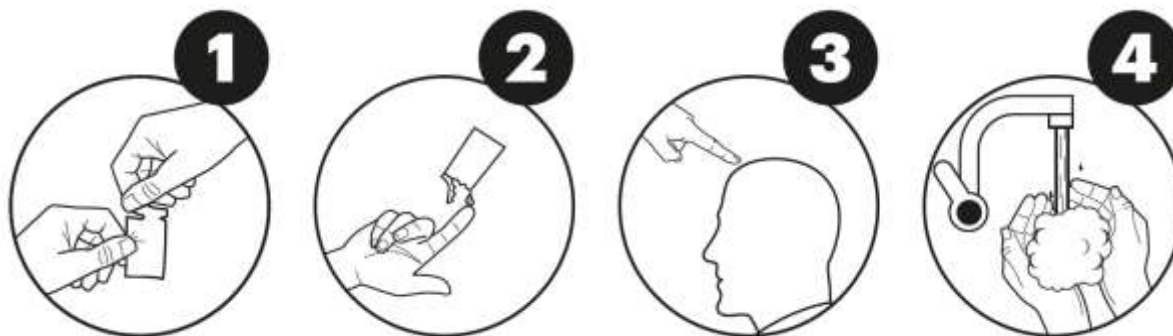
### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kenőcs  
5 tasak

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőrön történő alkalmazásra  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Használat után a tasak kidobandó.

*A dobozfedél belsejére nyomtatandó:*



Nyissa ki a tasakot  
Nyomjon ki egy kis kenőcsöt az ujjbegyére  
Vigye fel a kenőcsöt az érintett területre  
Mossa meg a kezét  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.



**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1558/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Klisyri

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Klisyri 10 mg/g kenőcs  
tirbanibulin  
Bőrön történő alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

250 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Klisyri 10 mg/g kenőcs tirbanibulin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Klisyri és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Klisyri alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Klisyrit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Klisyrit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Klisyri és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Klisyri a tirbanibulin nevű hatóanyagot tartalmazza. Ezt egy bizonyos bőrbetegség (az úgynevezett aktinikus keratózis) enyhe eseteinek kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Az aktinikus keratózis érdes bőrterület azoknál a személyeknél, akik hosszú ideig túlzott napfénynek voltak kitéve. A Klisyri kizárólag az arc és a fejbőr lapos aktinikus keratózisának kezelésére alkalmazható.

#### 2. Tudnivalók a Klisyri alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Klisyrit:

- ha allergiás a tirbanibulinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Klisyri alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- Ne alkalmazza a Klisyrit, amíg a kezelendő terület meg nem gyógyult a korábbi gyógyszeres kezelések, eljárások vagy műtéti kezelések után. Ne alkalmazza a Klisyrit nyílt sebekben vagy berepedezett bőrön.
- Alaposan mosson kezet, ha véletlenül megérinti azt a területet, ahol alkalmazta a kenőcsöt.
- Ne kerüljön Klisyri a szemébe. Véletlen szembe kerülés esetén bő vízzel alaposan öblítse át, és haladéktalanul forduljon orvoshoz és vigye magával ezt a betegtájékoztatót.
- Ne alkalmazza a kenőcsöt belsőleg, az orrlyukak belsejében, a fülben vagy az ajkakon. Ha véletlen a kenőcs érintkezik ezen területek bármelyikével, mossa le a kenőcsöt vízzel.
- Ne nyelje le ezt a gyógyszert. Igyon sok vizet, ha véletlenül lenyeli a gyógyszert, forduljon orvoshoz, és vigye magával ezt a betegtájékoztatót.

- Mondja el orvosának, ha immunrendszeri problémái vannak.
- Figyelje az esetleges újonnan megjelenő pikkelyesedő, vörös foltokat, nyílt sebeket, illetve kiemelkedő vagy szemölcsszerű kinövéseket a kezelt terület környezetében. Ha ilyeneket lát, azonnal szóljon kezelőorvosának.
- A Klisyri alkalmazása után kerülje a túlzott izzadással járó tevékenységeket, és amennyire lehet, kerülje a napfényt (a kvarclámpákat és a szoláriumokat is beleértve). Szabadban tartózkodáskor viseljen védőruházatot és kalapot.
- A Klisyri alkalmazását követően ne fedje le a kezelt területet kötéssel.
- Ne alkalmazzon több kenőcsöt a kezelőorvosa által előírtnál.
- Ne alkalmazza a kenőcsöt naponta egynél több alkalommal.
- Ne hagyja, hogy mások vagy háziállatok megérintsék a kezelt területet a kenőcs alkalmazása után körülbelül 8 óráig. Ha megérintik a kezelt területet, a másik személynél vagy háziállatnál le kell mosni az érintkezési területet.
- Forduljon kezelőorvosához, ha a kezelés helyén lévő bőrreakciók súlyossá válnak (lásd a 4. pontot).

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja a gyógyszer gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mivel náluk nem fordul elő aktinikus keratózis.

### **Egyéb gyógyszerek és a Klisyri**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha korábban alkalmazott Klisyrit vagy hasonló gyógyszereket, a kezelés megkezdése előtt tájékoztassa erről kezelőorvosát.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Klisyri-kezelés nem alkalmazható terhesség alatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A gyógyszer várhatóan nincs hatással a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

### **A Klisyri propilénglikolt tartalmaz**

A propilén-glikol bőrirritációt okozhat.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Klisyrit?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

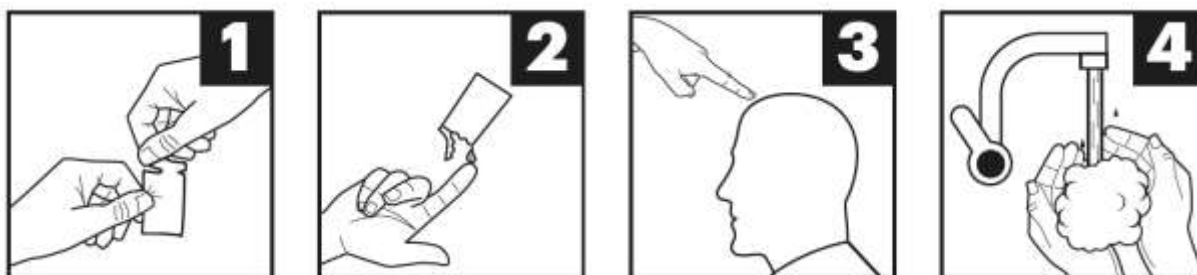
Ez a gyógyszer legfeljebb 25 cm<sup>2</sup> terület kezelésére alkalmazható egy kezelési ciklus alatt 5 napon keresztül. Ha a kezelt terület nem mutat teljes gyógyulást körülbelül 8 héttel a kezelési ciklus kezdetét követően, vagy ha a kezelési területen új elváltozások alakulnak ki, akkor a kezelést orvosának újra kell gondolnia, és más kezelési lehetőségeket kell mérlegelni.

Vigye fel a Klisyrit vékony rétegben az arc vagy a fejbőr érintett területére naponta egyszer, 5 egymást követő napon át. Egy tasak elegendő kenőcsöt tartalmaz a kezelendő terület befedésére. Ne tegye el a kinyitott tasakot későbbi felhasználásra, még ha maradt is még benne kenőcs.

Az alkalmazással kapcsolatos utasítások:

1. A kenőcs alkalmazása előtt mossa meg a kezét szappanos vízzel.
2. Mossa meg az érintett területet enyhe szappanos vízzel, és óvatosan szárítsa azt meg.

3. A gyógyszer alkalmazása során minden alkalommal új tasakot nyisson ki.
4. A tasakot a perforáció mentén nyissa ki (1. ábra).
5. Nyomjon ki egy kis kenőcsöt az ujjbegyére (2. ábra).
6. Vigye fel a kenőcsöt vékony rétegben, egyenletesen a teljes érintett területre (3. ábra).
7. A kenőcs alkalmazása után azonnal mosson kezet szappanos vízzel (4. ábra).
8. Ne mossa meg és ne érintse meg a kezelt területet körülbelül 8 óráig. Ezt követően megmoshatja a kezelt területet enyhe szappanos vízzel.
9. A Klisyri alkalmazását követően ne fedje le a kezelt területet kötéssel.
10. Ismétlje meg a fenti lépéseket a kezelés minden napján az adott napon körülbelül azonos időpontban.



#### **Ha az előírtnál több Klisyrit alkalmazott**

Mossa le a kezelt területet enyhe szappanos vízzel. Ha súlyos helyi bőrreakciót tapasztal, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Klisyrit**

Ha kihagy egy adagot, amint eszébe jut, mielőbb vigye fel a kenőcsöt, majd a szokásos ütemterv szerint folytassa az adagolást. Ne alkalmazza a kenőcsöt naponta egynél több alkalommal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyógyszer alkalmazását követően mellékhatások jelentkezhetnek a bőrön a kenőcs alkalmazásának helyén. Ezek a mellékhatások a kezelés kezdete után akár 8 napig is rosszabbodhatnak, és jellemzően a kezelés befejezése után 2-3 héten belül megszűnnek. Forduljon kezelőorvosához, ha ezek a mellékhatások súlyosbodnak.

#### **A kezelt területen leggyakrabban előforduló mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- bőrpír (eritéma)
- bőrpikkelyesedés (hámlás)
- pörkösödés
- duzzanat
- a bőr felső rétegének hiánya (erózió, fekély)

#### **Egyéb lehetséges mellékhatások a kezelt területen:**

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fájdalom (nyomásérzékenység, szúró vagy égő érzés)
- viszketés (pruritusz)

- hólyagok (vízhólyagok, gennyhólyagok)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Klisyrit tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A külső dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Felnyitás után ne használja újra a tasakokat.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Klisyri?**

- A hatóanyaga a tirbanibulin. 2,5 mg tirbanibulint tartalmaz 250 mg kenőcsben tasakonként. A kenőcs 10 mg tirbanibulint tartalmaz grammonként.
- Az egyéb összetevők a propilén-glikol és a glicerin-monosztearát 40-55.

### **Milyen a Klisyri külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

250 mg fehér-törtfehér kenőcs minden Klisyri tasakban.  
5 polietilén/alumínium fóliatasakot tartalmaz dobozonként.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**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

**Italia**

Almirall SpA

Tel.: +39 02 346181

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.