

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Klisyri 10 mg/g smyrslí

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert gramm af smyrslí inniheldur 10 mg af tirbanibulíní.  
Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af tirbanibulíní í 250 mg af smyrslí.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Própýlenglýkól 890 mg/g smyrslí

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Smrslí.  
Hvít eða beinhvít smrslí.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Klisyri er ætlað til meðferðar á svæðum með geislunarhrýningu sem er án ofþykkunar hornhúðar (non-hyperkeratotic) eða ofvaxtar (non-hypertrophic) (Olsen stig 1) í andliti eða hársverði hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Tirbanibulín smrslí á að bera á viðkomandi svæði í andliti eða hársverði einu sinni á dag í eina meðferðarlothu sem nemur 5 samfelldum dögum. Bera skal á þunnt lag af smrslí til að þekja meðferðarsvæði sem er allt að 25 cm<sup>2</sup>.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að bera smrslíð á um leið og hann man eftir því og halda síðan áfram samkvæmt áætlun. Smrslíð á hins vegar ekki að bera á oftari en einu sinni á dag.

Tirbanibulín smrslí má ekki bera á fyrr en húðin hefur gróíð eftir meðferð með öðrum lyfjum, meðferð eða skurðaðgerð og ekki má bera það á opin sár eða rofna húð (sjá kafla 4.4).

Meta má lækningaáhrif um það bil 8 vikum eftir að meðferð er hafin. Ef meðferðarsvæðið hefur ekki hreinsast að fullu við eftirfylgniskoðunina, um það bil 8 vikum eftir að meðferðarlothan hófst eða síðar, skal endurmeta meðferðina og endurskoða meðhöndlunina.

Engar klínískar upplýsingar um meðferð í meira en eina meðferðarlothu sem nemur 5 samliggjandi dögum liggja fyrir (sjá kafla 4.4). Ef um endurkomu er að ræða eða nýjar skemmdir koma fram á meðferðarsvæðinu skal íhuga aðra meðferðarmöguleika.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Tirbanibulin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Samkvæmt klínískum, lyfjafræðilegum og *in vitro* rannsóknum er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.1).

### *Börn*

Notkun Klisyri á ekki við hjá börnum við ábendingunni geislunarhyrningu.

## Lyfjagjöf

Tirbanibulin smyrslí er eingöngu til notkunar útvortis. Forðast á snertingu við augu, varir og innanverðar nasir og eyru.

Hver skammtapoki er eingöngu einnota og honum skal farga eftir notkun (sjá kafla 6.6).

Læknir skal hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Áður en tirbanibulin er borið á, eiga sjúklingar að þvo meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni og þurrka. Kreista skal svolítið af smyrslí úr einum einnota skammtapoka á fingurgóm og bera á í þunnu lagi, jafnt yfir allt meðferðarsvæðið allt að hámarksstærð meðferðarsvæðis sem nemur 25 cm<sup>2</sup>.

Smyrslíð á að bera á u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Ekki skal setja umbúðir á meðferðarsvæðið eða loka því á annan hátt. Forðast skal að þvo og snerta meðferðarsvæðið í u.þ.b. 8 klst. eftir að tirbanibulin er borið á. Eftir þetta tímabil má þvo meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni.

Hendur á að þvo með sápu og vatni áður en og strax eftir að smyrslíð er borið á.

Tirbanibulin smyrslí á að bera á andlit eða í hársvörð. Sjá upplýsingar í kafla 4.4 um ranga íkomuleið.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Röng íkomuleið

Forðast skal snertingu við augu. Tirbanibulin smyrslí getur valdið ertingu í augum. Ef lyfið kemst í snertingu við augun fyrir slysi skal tafarlaust skola augun með miklu magni af vatni og sjúklingurinn þarf að leita læknis eins fljótt og auðið er.

Tirbanibulin smyrslí má ekki taka inn. Ef það er tekið inn fyrir slysi, þarf sjúklingurinn að drekka mikið vatn og leita læknisaðstoðar.

Tirbanibulin smyrslí á ekki að bera á innanverðar nasirnar, innanverð eyrun eða á varirnar.

Ekki er ráðlegt að bera tirbanibulin smyrslí á fyrr en húðin hefur gróið eftir meðferð með öðrum lyfjum, meðferð eða skurðaðgerð og ekki má bera það á opin sár eða rofna húð þar sem vörn húðarinnar er skert (sjá kafla 4.2).

## Staðbundin viðbrögð í húð

Staðbundin viðbrögð í húð á meðferðarsvæðinu, þ.m.t. roði, flögnun/hreistrun, skorpumyndun, þroti, fleiður/sár og blöðrungs-/graftarbólumyndun geta komið fyrir eftir staðbundna notkun á tirbanibulin smyrslu (sjá kafla 4.8). Ekki er víst að hægt sé að meta áhrif meðferðarinnar nægilega vel fyrir en staðbundin viðbrögð í húð hafa gengið til baka.

## Útsetning fyrir sól

Vegna eðlis sjúkdómsins skal forðast eða lágmarka mikla útsetningu fyrir sólarljósi (þ.m.t. sólarlampa og ljósabekki).

## Ónæmisbældir sjúklingar

Tirbanibulin smyrslu á að nota með varúð hjá ónæmisbældum sjúklingum.

## Hætta á versnun yfir í húðkrabbamein

Breytingar á útliti geislunarhyrningar gætu bent til versunar yfir í ífarandi flöguþekjukrabbamein. Skemmdir sem eru klínískt ódæmigerðar fyrir geislunarhyrningu eða sem vekja grunsemdir um illkynja meinsemd á að meðhöndla á viðeigandi hátt.

## Própýlenglýkól

Própýlenglýkól getur valdið húðertingu.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Á grundvelli íkomuleiðarinnar (staðbundin), skammvinnrar skömmtunar (5 dagar), lítillar altækrar útsetningar (meðalgildi  $C_{max}$  undir nanómóli) og *in vitro* gagna, eru litlar líkur á milliverkunum við tirbanibulinsmyrslu við klíníska hámarksútsetningu.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tirbanibulins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Tirbanibulinsmyrslu er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tirbanibulin/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með tirbanibulinsmyrslu.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tirbanibulinsmyrslis á frjósemi manna. Í forklínískri rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísa snemma á fósturskeiði hjá rottum komu fram breytingar sem taldar eru benda til eiturverkana á frjósemi karldýra (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tirbanibulinsmyrslí hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um eru staðbundin viðbrögð í húð. Staðbundin viðbrögð í húð voru m.a. roði (91%), flögnun/hreistrun (82%), skorpumyndun (46%), þroti (39%), fleiður/sár (12%) og blöðrungs-/graftarbólumyndun (8%) á notkunarstaðnum. Ennfremur hefur verið tilkynnt um kláða á notkunarstaðnum (9,1%) og verki (9,9%) á meðferðarsvæðinu.

#### Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1: Aukaverkanir**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Kjörheiti	Tíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Roði á notkunarstað	Mjög algengar
	Húðflysjun á notkunarstað (flögnun og hreistrun)	Mjög algengar
	Hrúður á notkunarstað (skorpumyndun)	Mjög algengar
	Þroti á notkunarstað	Mjög algengar
	Fleiður á notkunarstað (þ.m.t. sár)	Mjög algengar
	Verkur á notkunarstað <sup>a</sup>	Algengar
	Kláði á notkunarstað	Algengar
	Blöðrunn á notkunarstað (þ.m.t. graftarbólur)	Algengar

a) Verkur á notkunarstað, þ.m.t. verkur, eymsli, stingir og sviðatilfinning á notkunarstaðnum.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Staðbundin viðbrögð í húð*

Flest staðbundin viðbrögð í húð voru skammvinn og væg eða miðlungssvæsin. Tíðni staðbundinna húðviðbragða eftir notkun tirbanibulinsmyrslis sem voru alvarlegri en í upphafi rannsóknarinnar voru roði (91%), flögnun/hreistrun (82%), skorpumyndun (46%), þroti (39%), fleiður/sár (12%) og blöðrungs-/graftarbólumyndun (8%). Heildartíðni alvarlegra staðbundinna viðbragða í húð var 13%. Alvarleg staðbundin viðbrögð í húð sem komu fram með tíðni  $> 1\%$  voru: flögnun/hreistrun (9%), roði (6%) og skorpumyndun (2%). Ekkert þessara staðbundnu húðviðbragða krafðist meðferðar.

Almennt náðu staðbundin viðbrögð í húð hámarki 8 dögum eftir að meðferð hófst og hurfu yfirleitt innan 2 til 3 vikna eftir að meðferð með tirbanibulinsmyrslí var lokið.

### *Kláði og verkur á meðferðarsvæði*

Tilvik kláða og verkjar á meðferðarsvæði voru væg eða miðlungsmikil að alvarleika, tímabundin í eðli sínu (áttu sér yfirleitt stað á fyrstu 10 dögum eftir upphaf meðferðar), og í flestum tilvikum þurfti ekki meðferð vegna þeirra.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ofskömmun tirbanibulinsmyrslis við staðbundna notkun getur valdið aukinni tíðni og alvarleika staðbundinna húðviðbragða. Ekki er búist við altækum einkennum ofskömmunar eftir staðbundna notkun tirbanibulinsmyrslis vegna þess hversu altækt frásög tirbanibulins er lítið. Meðhöndlun ofskömmunar skal fela í sér meðferð klínískra einkenna.

Sjá upplýsingar í kafla 4.4 um rangar íkomuleiðir.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf (chemotherapeutics) til staðbundinnar útvortis notkunar, önnur sýklalyf (chemotherapeutics), ATC-flokkur: D06BX03

### Verkunarháttur

Tirbanibulin truflar örþíplur með beinni bindingu við túbúlín, sem veldur stöðvun frumuhingsins og stýrðum dauða frumna sem eru að fjölga sér og tengist truflun á boðleið Src týrósínkínasa.

### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi tirbanibulins sem borið var á andlit eða hársverð í 5 daga samfleytt var rannsakað í 2 slembiröðuðum, tvíblindum, III. stigs lykilrannsóknum með samanburði við burðarefni (KX01-AK-003 og KX01-AK-004) sem tóku til 702 fullorðinna sjúklinga (353 sjúklingar fengu meðferð með tirbanibulini og 349 sjúklingar fengu meðferð með burðarefni).

Sjúklingar voru með 4 til 8 klínískt dæmigerðar, sýnilegar, stakar geislunarhrýningarskemmdir án ofþykkunar eða ofvaxtar á samliggjandi 25 cm<sup>2</sup> meðferðarsvæði á andliti eða í hársverði. Smyrslíð var borið á allt meðferðarsvæðið hvern átætlaðan skömmunardag. Í tirbanibulin hópnum var meðalaldurinn 69 ár (á bilinu 46 til 90 ár) og 96% sjúklinga voru með Fitzpatrick húðgerð I, II eða III. Verkun, mæld sem hlutfall sjúklinga með engar sýnilegar skemmdir (complete clearance rate) (aðalendapunktur) eða hlutfall sjúklinga með færri skemmdir ( $\geq 75\%$  skemmda horfin) (partial clearance rate) var metin á degi 57.

Á degi 57 var hlutfall sjúklinga, sem fengu meðferð með tirbanibulini og voru með engar sýnilegar skemmdir eða færri skemmdir ( $\geq 75\%$  skemmda horfin), tölfræðilega marktækt hærra en hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með burðarefni ( $p < 0,0001$ ) (sjá töflu 2). Verkun var minni á skemmdir í hársverði samanborið við skemmdir í andliti, þó að hún væri samt tölfræðilega marktæk (sjá töflu 3).

**Tafla 2: Hlutfall engra skemmda og færri skemmda ( $\geq 75\%$  skemmdir horfin) á degi 57, ITT-þýði (sameinuð gögn úr KX01-AK-003 og KX01-AK-004)**

	Heildar (andlit og hársvörður)	
	Tirbanibulin 10 mg/g smyrslí (N=353)	Burðarefni (N=349)
Hlutfall engra skemmda (100%) <sup>a</sup>	49% <sup>c</sup>	9%
Hlutfall færri skemmda ( $\geq 75\%$ skemmda horfin) <sup>b</sup>	72% <sup>c</sup>	18%

ITT= Meðferðarþýði (Intent-to-Treat)

- Hlutfall engra skemmda (complete clearance rate (100%)) var skilgreint sem hlutfall sjúklinga með engar (núll) klínískt sýnilegrar geislunarhyrningarskemmdir á meðferðarsvæðinu.
- Hlutfall færri skemmda ( $\geq 75\%$ ) (partial ( $\geq 75\%$ ) clearance rate) var skilgreint sem hlutfall sjúklinga þar sem 75% eða meira af geislunarhyrningarskemmdum á meðferðarsvæðinu sem voru til staðar í upphafi rannsóknarinnar hurfu.
- $p < 0,0001$ ; samanborið við burðarefni samkvæmt Cochran-Mantel-Hansel prófi, sundurgreint eftir meðferðarsvæði og rannsókn.

**Tafla 3: Hlutfall engra skemmda og færri skemmda ( $\geq 75\%$  skemmda horfin) á degi 57 eftir meðferðarsvæði, ITT-þýði (sameinuð gögn úr KX01-AK-003 og KX01-AK-004)**

Staðsetning	Engar skemmdir (100%)		Færri skemmdir ( $\geq 75\%$ skemmda horfin)	
	Tirbanibulin 10 mg/g smyrslí (N=353)	Burðarefni (N=349)	Tirbanibulin 10 mg/g smyrslí (N=353)	Burðarefni (N=349)
Andlit 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%)
Hársvörður 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=öryggisbil; ITT= Meðferðarþýði

- $p < 0,0001$ ; samanborið við burðarefni samkvæmt Cochran-Mantel-Hansel prófi, sundurgreint eftir rannsókn.

Í stöku rannsóknunum var hlutfall engra skemmda og færri skemmda ( $\geq 75\%$  skemmda horfin) (total and partial clearance) á degi 57 (aðal- og lykilaukaendapunkturarnir í þessum rannsóknum) tölfræðilega marktækt hærri í hópnum sem fékk tirbanibulin samanborið við burðarefnishópinn ( $p \leq 0,0003$ ), bæði í heildina og samkvæmt meðferðarsvæðum (andlit eða hársvörður).

#### Langtímaverkun

Hjá alls 204 sjúklingum voru geislunarhyrningarskemmdir alveg horfnar á meðferðarsvæðinu á degi 57 (174 sem fengu meðferð með tirbanibulini og 30 sem fengu meðferð með burðarefni) og voru ákjósanlegir til skráningar í 1-árs eftirfylgnitímabil til eftirlits með öryggi og mats á viðvarandi verkun með mati á geislunarhyrningarskemmdum á meðferðarsvæðinu.

Endurkoma eftir eitt ár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tirbanibulini var 73%. Tíðni endurkomu skemmda var hærri í hársverði en í andliti. Af sjúklingunum sem fengu endurkomu voru 86% annaðhvort með 1 eða 2 skemmdir. Að auki tilkynntu 48% sjúklinga sem fengu endurkomu um a.m.k. eina skemmd sem ekki greindist við upphafsmeðferðina (þ.e. nýjar skemmdir sem skráðar voru sem endurkoma).

#### Hætta á versnun yfir í flöguþekjukrabbamein

Á degi 57 hafði ekki verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein á meðferðarsvæðinu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tirbanibulini (0 af 353 sjúklingum) eða burðarefni (0 af 349 sjúklingum). Tilkynnt

var um eitt einangrað tilvik flöguþekjukrabbameins á meðferðarsvæði hjá einum sjúklingi eftir matið á degi 57, rannsóknaraðilar töldu tilvikið ekki tengjast meðferð með tirbanibulini.

### Aldraðir

Af sjúklingunum 353 sem fengu meðferð með tirbanibulini í 2 slembiröðuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við burðarefni voru 246 sjúklingar (70%) 65 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á öryggi eða verkun kom fram á milli yngri og eldri sjúklinga.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Klisyri hjá öllum undirhópum barna við meðferð á geislunarhyrningu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Frásög tirbanibulinsmyrslis var í lítið hjá 18 sjúklingum með geislunarhyrningu eftir staðbundna notkun einu sinni á dag í 5 daga samfleytt á 25 cm<sup>2</sup> svæði. Plasmabéttni tirbanibulins var lág við jafnvægi (meðalhámarksþéttni [ $C_{max}$ ] sem nam 0,258 ng/ml eða 0,598 nM og  $AUC_{0-24klst.}$  sem nam 4,09 ng·klst./ml).

### Dreifing

Próteinbinding tirbanibulins við plasmaprótein manna er um það bil 88%.

### Umbrot

*In vitro* fara umbrot tirbanibulins aðallega fram fyrir tilstilli CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP2C8. Helstu efnaskiptaleiðirnar eru N-afbenzýlun og vatnsrofshvörf. Mikilvægustu umbrotsefnin voru greind hjá sjúklingum með geislunarhyrningu í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun og sýndu altæka lágmarksútsetningu.

*In vitro* rannsóknir sýna að tirbanibulin hamlar hvorki né virkjar sýtókróm P450 ensím og er ekki hemill útflæðis- eða upptökuferja við klíníska hámarksútsetningu.

### Brotthvarf

Brotthvarf tirbanibulins hjá mönnum hefur ekki verið fyllilega skilgreint.

#### *Skert lifrar- og nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á tirbanibulinsmyrslis hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Vegna lítillar altækrar útsetningar fyrir tirbanibulini eftir staðbundna notkun tirbanibulinsmyrslis einu sinni á dag í 5 daga er ólíklegt að breytingar á lifrar- eða nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf tirbanibulins. Því er ekki talin þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Tirbanibulin var miðlungsmikill snertiofnæmisvaldur hjá dýrum en þetta var ekki staðfest hjá mönnum.

Tirbanibulin var ekki stökkbreytandi en framkallaði litningaskemmdir og örkjarna í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni. Ítarlegar rannsóknir bentu til þess að tirbanibulin sé



litningasundrandi/mislitnunarvaldandi (clastogenic/aneugenic) og tengt viðmiðunarmörkum, en undir þeim verða engar eiturverkanir á erfðæfni. *In vivo* komu eiturverkanir á erfðæfni fram við plasmabéttni sem var >20-falt hærri en útsetning hjá mönnum í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun.

Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kaninum komu eiturverkanir á fósturvísu og fóstur fram, þar með talið vansköpun fósturs, við 22-falda og 65-falda útsetningu hjá mönnum í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum kom í ljós skert frjósemi og hækkað dánarhlutfall fósturvísa og fóstura hjá afkvæmum meðhöndlaðra kvendýra.

Í rannsókn á frjósemi og snemma á þroskaskeiði fósturvísa hjá rottum kom fram minnkuð þyngd eistna sem tengist fækkun sæðisfrumna, minni hreyfanleika sæðisfrumna, aukinni tíðni óeðlilegra sæðisfrumna og aukinni tíðni hrörnnar í þekjuvef sáðpípla, sem talin var til marks um eiturverkanir á frjósemi karla, sem sást við 58-falda útsetningu hjá mönnum í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun. Engar breytingar komu þó fram á þörunar- eða frjósemisstuðlum karldýra.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Própýlenglýkól  
Glýserólmónósterat 40-55

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Skammtapokar með innra lagi af línulegu lágþéttu pólýetýleni. Hver skammtapoki inniheldur 250 mg af smyrslí.

Pakkning með 5 skammtapokum.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Skammtapokum skal farga eftir fyrstu notkun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1558/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Þýskaland

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að rannsaka nánar hættuna á versnun geislunarhyrningar (actinic keratosis) yfir í flöguþekjukrabbamein hjá fullorðnum sjúklingum með geislunarhyrningu án ofþykkunar hornhúðar (non-hyperkeratotic) og án ofvaxtar (non-hypertrophic) sem fá meðferð með tirbanibulíni, skal markaðsleyfishafi framkvæma og skila inn niðurstöðum úr rannsókn M-14789-4, 4. stigs fjölsetra, slembiraðaða, einblinda (rannsakandi blindaður) samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi gerða hjá samhliða hópum samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Q2 2026

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 10 mg/g AF SMYRSLI

### 1. HEITI LYFS

Klisyri 10 mg/g smyrslí  
tirbanibulín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af tirbanibulíni í 250 mg af smyrslí.

### 3. HJÁLPAREFNI

Própýlenglýkól  
Glýserólmónósterat 40-55

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

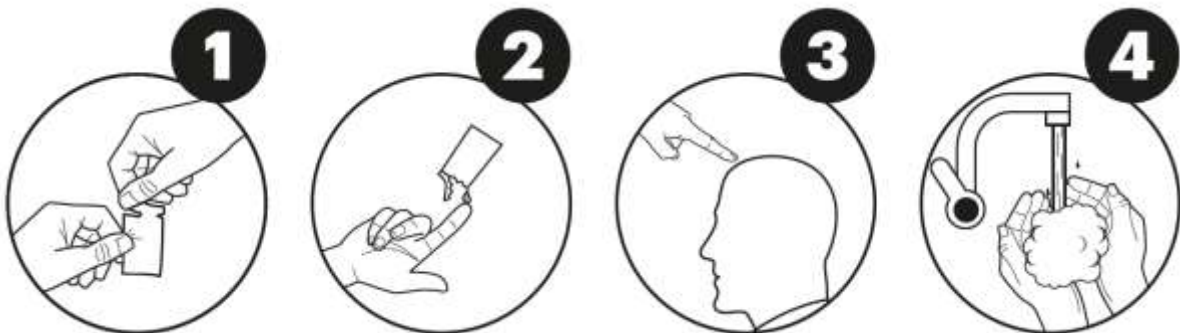
Smyrslí

5 skammtapokar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar á húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Eingöngu einnota. Fargið skammtapokanum eftir notkun.

*Til að prenta innan á lok öskjunnar:*



Opnið skammtapokann  
Kreistið svolítið smyrslí á fingurgóminn  
Berið smyrslíð á viðkomandi svæði  
Þvoið hendurnar  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1558/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Klisyri



**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Klisyri 10 mg/g smyrslí  
tirbanibulin  
Til notkunar á húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

250 mg

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Klisyri 10 mg/g smyrslu  
tirbanibulin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Klisyri og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Klisyri
3. Hvernig nota á Klisyri
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Klisyri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Klisyri og við hverju það er notað

Klisyri inniheldur virka efnið tirbanibulin. Það er notað til meðferðar við mildri geislunarhyrningu hjá fullorðnum. Geislunarhyrning er gróft húðsvæði sem hefur myndast hjá fólki sem hefur verið útsett fyrir of miklu sólarljósi í langan tíma. Klisyri á eingöngu að nota við flatrí geislunarhyrningu í andliti og hársverði.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Klisyri

##### Ekki má nota Klisyri

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tirbanibulini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Klisyri er notað.

- Ekki má nota Klisyri fyrr en svæðið sem á að meðhöndla hefur gróið vegna fyrri lyfjanotkunar, meðferða eða skurðaðgerða. Ekki má bera Klisyri á opin sár eða rofna húð.
- Þvoið hendur ef svæðið með smyrslinu hefur verið snert.
- Forðist að fá Klisyri í augun. Ef lyfið fer í auga fyrir slysi, skal tafarlaust skola augað með miklu vatni, leita læknishjálpar eins fljótt og auðið er og hafa þennan fylgiseðil meðferðis.
- Berið smyrslid ekki á innvortis, á innanverðar nasirnar, á innanverð eyrun eða á varirnar. Ef smyrslid fer fyrir slysi á eitthvert þessara svæða skal þvo það af með því að skola með vatni.
- Ekki má gleypa lyfið. Ef lyfið er gleypst fyrir slysi skal drekka mikið af vatni, leita læknishjálpar og hafa fylgiseðilinn meðferðis.
- Látið lækninn vita ef þú ert með vandamál tengd ónæmiskerfinu.

- Verið vakandi fyrir nýjum hreistruðum rauðum blettum, opnum sárum og upphleyptum eða vörtulíkum vexti umhverfis meðferðarsvæðið. Ef vart verður við eitthvað af þessu skal tafarlaust hafa samband við lækni.
- Eftir notkun Klisyri skal forðast iðju sem gæti valdið of mikilli svitamyndun og forðast sólarljós eins mikið og mögulegt er (þ.m.t. sólarlampa og ljósabekki). Nota skal fatnað til verndar og hatt úti við.
- Ekki má hylja meðferðarsvæðið með umbúðum eftir notkun Klisyri.
- Ekki má bera á meira smyrslu en læknir hefur ráðlagt.
- Ekki má bera smyrslu á oftár en einu sinni á dag.
- Ekki má leyfa öðru fólki eða gæludýrum að snerta meðferðarsvæðið í u.þ.b. 8 klukkustundir eftir að smyrslu er borið á. Ef meðhöndlaða svæðið er snert, þarf að þvo svæðið á hinum aðilanum eða gæludýrinu sem komst í snertingu við svæðið.
- Hafið samband við lækni ef viðbrögð við lyfinu koma fram í húðinni á meðferðarsvæðinu, sem verða alvarleg (sjá kafla 4).

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið vegna þess að þau fá ekki geislunarhyrningu.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Klisyri**

Látið lækni eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef Klisyri eða sambærileg lyf hafa áður verið notuð, skal láta lækni vita áður en meðferðin er hafin.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Klisyri á meðgöngu.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er búist við að lyfið hafi nein áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **Klisyri inniheldur própýlenglýkól**

Própýlenglýkól getur valdið húðertingu.

## **3. Hvernig nota á Klisyri**

Notið lyfið alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

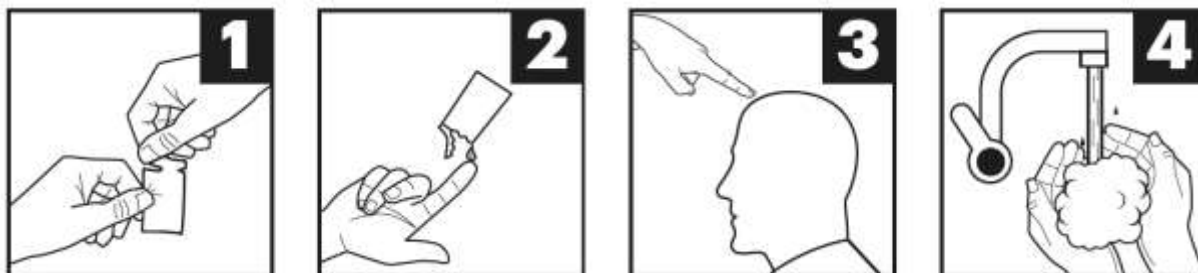
Lyfið er ætlað til meðferðar á svæði sem er allt að 25 cm<sup>2</sup> að stærð og eingöngu í eina meðferðarlota sem tekur fimm daga. Ef skemmdir á meðferðarsvæðinu hafa ekki horfið að fullu u.þ.b. 8 vikum eftir að meðferðarlota hófst, eða nýjar skemmdir myndast á meðferðarsvæðinu, á lækni að endurmeta meðferðin og önnur meðferðarúrræði tekin til athugunar.

Berið þunnt lag af Klisyri á viðkomandi svæði í andliti eða hársverði einu sinni á dag, 5 daga í röð. Einn skammtapoki inniheldur nægilegt smyrslu til að þekja meðferðarsvæðið. Geymið ekki opna skammtapokann til að nota síðar, jafnvel þótt ennþá sé smyrslu eftir.

Notkunarleiðbeiningar:

1. Þvoið hendurnar með sápu og vatni áður en smyrslu er borið á.
2. Þvoið meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni og þurrkið það varlega.
3. Opnið nýjan skammtapoka í hvert skipti sem lyfið er borið á.
4. Opnið skammtapokann eftir rifgötuninni (mynd 1).
5. Kreistið út svolítið smyrslu á fingurgóminn (mynd 2).
6. Berið þunnt lag af smyrslu jafnt yfir allt meðferðarsvæðið (mynd 3).

7. Þvo ið hendurnar með sápu og vatni strax eftir að smyrslíð er borið á (mynd 4).
8. Ekki þvo eða snerta meðferðarsvæðið í u.þ.b. 8 klukkustundir. Eftir þennan tíma má þvo meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni.
9. Ekki hylja meðferðarsvæðið með umbúðum eftir að Klisyri hefur verið borið á.
10. Endurtakið ofangreind skref fyrir hvern meðferðardag á svipuðum tíma dagsins.



#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Þvo ið meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni. Leitið upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi ef um alvarleg húðviðbrögð er að ræða.

#### **Ef gleymist að nota Klisyri**

Ef skammtur gleymist skal bera smyrslíð á um leið og munað er eftir því og halda síðan áfram samkvæmt áætlun. Ekki má bera smyrslíð á oftari en einu sinni á dag.

Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftir notkun lyfsins geta komið fram aukaverkanir á húðinni þar sem smyrslíð var borið á. Þessar aukaverkanir geta versnað í allt að 8 daga eftir að meðferð er hafin og ganga venjulega til baka innan 2 til 3 vikna eftir að meðferðinni er hætt. Hafið samband við lækni ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar.

#### **Algengustu aukaverkanir á meðferðarsvæðinu:**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- roði
- hreistrun í húð (flögnun)
- hrúður (skorpumyndun)
- þroti
- eyðing á efsta lagi húðarinnar (fleiddur, sár)

#### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir á meðferðarsvæðinu:**

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- verkur (eymsli, stingir eða sviðatilfinning)
- kláði
- blöðrur (blöðrunar, graftarbólur)

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Klisyri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eingöngu einnota. Ekki má nota skammtapokana aftur þegar þeir hafa verið opnaðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Klisyri inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tirbanibulin. Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af tirbanibulini í 250 mg af smyrslu. Hvert gramm af smyrslu inniheldur 10 mg af tirbanibulini.
- Önnur innihaldsefni eru própýlenglýkól og glýserólmónósterat 40-55.

### Lýsing á útliti Klisyri og pakkningastærðir

Hver Klisyri-skammtapoki inniheldur 250 mg af hvítu eða beinhvítu smyrslu.

Hver askja inniheldur 5 skammtapoka úr pólýetýleni/álþynnu.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.