

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Klisyri 10 mg/g ziede

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ziedes grams satur 10 mg tirbanibulīna (tirbanibulin).

Katra paciņa satur 2,5 mg tirbanibulīna 250 mg ziedes.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Propilēnglikols 890 mg/g ziedes

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ziede.

Balta līdz gandrīz balta ziede.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Klisyri ir indicēta nehiperkeratotiskai, nehipertrofiskai sejas vai galvas ādas aktīniskās keratozes (Olsena 1. pakāpe) laukuma ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Tirbanibulīna ziede ir jāuzklāj uz skartās sejas vai galvas ādas vienreiz dienā vienu ārstēšanas ciklu, kas ir 5 secīgas dienas. Jāuzklāj plāns ziedes slānis, lai nosegtu ārstējamo ādas daļu līdz 25 cm<sup>2</sup>.

Ja devas uzklāšana tiek nokavēta, pacientam ir jāuzklāj ziede tiklīdz viņš/viņa par to atceras un tad regulāri jāturpina. Tomēr ziedi nedrīkst uzklāt biežāk kā reizi dienā.

Tirbanibulīna ziedi nedrīkst uzklāt līdz āda nav sadzijusi pēc ārstēšanas ar jebkādam iepriekš lietotām zālēm, procedūras vai ķirurģiskas ārstēšanas, un to nedrīkst uzklāt uz atvērtām brūcēm vai saplaisājušas ādas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapeitisko iedarbību var novērtēt aptuveni 8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas. Ja ārstētā zona apsekošanas periodā nav pilnīgi vesela 8 nedēļas vai vēlāk pēc ārstēšanas cikla sākuma, ārstēšana ir jāpārskata un jāapsver tās nomaiņa.

Nav pieejami klīniskie dati par ārstēšanu ilgāk par vienu ārstēšanas kursu, kas sastāv no 5 secīgām dienām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja notiek recidīvs vai ārstētā zonā rodas jauni bojājumi, jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

## Īpašās populācijas

### *Aknu vai nieru darbības traucējumi*

Tirbanibulīns nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz klīniskās farmakoloģijas un *in vitro* pētījumiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1.apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

Klisyri nav piemērota lietošanai pediatrikajā populācijā aktīvās keratozes indikācijai.

## Lietošanas veids

Tirbanibulīna ziede ir paredzēta tikai ārīgai lietošanai. Jāizvairās no saskares ar acīm, lūpām, kā arī nāsu un ausu iekšpusi.

Katra paciņa ir tikai vienreizējai lietošanai un ir jāizmet pēc lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam.

Pirms tirbanibulīna uzklāšanas pacientiem ir jānomazgā ārstējamā vieta ar maigām ziepēm un ūdeni un jānosusina. Nedaudz ziedes no vienas vienreizējās lietošanas paciņas ir jāizspiež uz pirksta gala un plānā kārtiņā vienmērīgi jāuzklāj uz visas ārstējamās virsmas, apstrādes zonas lielums nedrīkst pārsniegt 25 cm<sup>2</sup>.

Ziede ir jāuzklāj aptuveni vienā laikā katru dienu. Apstrādāto vietu nedrīkst apbindēt vai kā citādi aizsegt. Aptuveni 8 stundas pēc tirbanibulīna uzklāšanas, jāizvairās no apstrādātās zonas mazgāšanas vai pieskaršanās tai aptuveni 8 stundas. Pēc tam apstrādāto vietu var mazgāt ar maigām ziepēm un ūdeni.

Pirms un pēc katras ziedes uzklāšanas reizes rokas ir jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

Tirbanibulīna ziede ir paredzēta lietošanai uz sejas vai galvas ādas. Informāciju par nepareizu lietošanas veidu skatīt 4.4. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Nepareizs uzklāšanas veids

Jāizvairās no saskarsmes ar acīm. Tirbanibulīna ziede var izraisīt acu kairinājumu. Nejauši nokļūstot acīs, tās nekavējoties jāskalo ar lielu ūdens daudzumu un pacientam pēc iespējas ātrāk jāgriežas pēc medicīniskās palīdzības.

Tirbanibulīna ziedi nedrīkst norīt. Nejauši norijot, pacientam ir jādzer daudz ūdens un jāgriežas pēc medicīniskās palīdzības.

Tirbanibulīna ziedi nedrīkst lietot deguna iekšpusē, ausīs vai uz lūpām.

Tirbanibulīna ziedes uzklāšana nav ieteicama līdz āda nav sadzijusi pēc ārstēšanas ar jebkādam iepriekš lietotām zālēm, pēc procedūras vai ķirurģiskas ārstēšanas, un to nedrīkst uzklāt uz atvērtām brūcēm vai saplaisājušas ādas, kur traucēta ādas aizsargfunkcija (skatīt 4.2.apakšpunktu).

#### Vietējas ādas reakcijas

Pēc lokālas tirbanibulīna ziedes uzklāšanas var rasties vietējas ādas reakcijas apstrādātajā vietā, tajā skaitā eritēma, ādas lobīšanās/zvīņošana, sabiezējumu veidošanās, pietūkums, erozija/čūlas un vezikulācija/pustulācija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas efektu nevar atbilstoši novērtēt līdz lokālo ādas reakciju izzušanai.

#### Saules ietekme

Slimības rakstura dēļ jāizvairās no pārmērīgas saules gaismas (ieskaitot saules lampas un solārijus) ietekmes vai tā jāsamazina.

#### Pacienti ar novājinātu imūnsistēmu

Pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu tirbanibulīna ziede ir jālieto, ievērojot piesardzību.

#### Ādas vēža progresēšanas risks

Izmaiņas aktīniskās keratozes izskatā varētu liecināt par pāreju uz invazīvu plakanšūnu karcinomu. Bojājumi, kas ir klīniski netipiski aktīniskai keratozei vai ir aizdomas par ļaundabīgu audzēju, jāārstē atbilstoši.

#### Propilēnglikols

Propilēnglikols var izraisīt ādas kairinājumu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Ņemot vērā lietošanas veidu (lokāli), īsu devu uzklāšanas ilgumu (5 dienas), zemu sistēmisko iedarbību (subnanomolāru vidējo  $C_{max}$ ) un *in vitro* datus, mijiedarbības potenciāls ar tirbanibulīna ziedi maksimālajā klīniskajā iedarbībā ir zems.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Dati par tirbanibulīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tirbanibulīna ziedi grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tirbanibulīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar tirbanibulīna ziedi, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

## Fertilitāte

Dati par tirbanibulīna ziedes ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Neklīniskā fertilitātes un agrīnas stadijas embriju attīstības pētījumā žurkām notika izmaiņas, kas uzskatāmas par norādi uz vīriešu dzimuma fertilitātes toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tirbanibulīna ziedei nav būtiskas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir lokālas ādas reakcijas. Lokālas ādas reakcijas uzklāšanas vietā ietvēra eritēmu (91%), zvīņošanas/lobīšanas (82%), sabiezējumus (46%), pietūkumu (39%), eroziju/čūlošanos (12%) un vezikulāciju/pustulāciju (8%). Turklāt ir ziņots par uzklāšanas vietas niezi (9,1%) un sāpēm (9,9%) ārstēšanas zonā.

#### Nevēlamu blakusparādību tabulas saraksts

1. tabulā uzskaitītas nevēlamas blakusparādības, kas tika ziņotas klīniskajos pētījumos. Biežums tiek definēts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1,000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10,000$  līdz  $< 1/1,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10,000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **1. tabula. Nevēlamas blakusparādības**

<b>MedDRA orgānu sistēmu klase</b>	<b>Vēlamais termins</b>	<b>Biežums</b>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Eritēma uzklāšanas vietā	Ļoti bieži
	Eksfoliācija uzklāšanas vietā (zvīņošanās un lobīšanās)	Ļoti bieži
	Kraupis uzklāšanas vietā (sabiezējums)	Ļoti bieži
	Pietūkums uzklāšanas vietā	Ļoti bieži
	Erozija uzklāšanas vietā (ieskaitot čūlas)	Ļoti bieži
	Sāpes uzklāšanas vietā <sup>a</sup>	Bieži
	Nieze uzklāšanas vietā	Bieži
	Pūslīši uzklāšanas vietā (ieskaitot pustulas)	Bieži

a) Sāpes uzklāšanas vietā ietver sāpes, jutīgumu, dzeļošas un dedzinošas sajūtas uzklāšanas vietā.

#### Noteiktu nevēlamu blakusparādību apraksts

##### *Vietējas ādas reakcijas*

Vairums vietēju ādas reakciju bija pārejošas un vieglas līdz vidēji smagas. Pēc tirbanibulīna ziedes uzklāšanas lokālu ādas reakciju novērošanas biežums ar izteiktāku smaguma pakāpi kā sākumstāvoklim bija eritēmai (91%), lobīšanās/zvīņošanās (82%), sabiezējums (46%), pietūkums (39%), erozija/čūlošanās (12%) un vezikulācija/pustulācija (8%). Smagas lokālas ādas reakcijas radās kopumā 13% gadījumu. Smagas lokālas ādas reakcijas, kas tika novērotas  $> 1\%$  bija: lobīšanās/zvīņošanās (9%), eritēma (6%) un sabiezējumi (2%). Nevienai no lokālajām ādas reakcijām nebija nepieciešama ārstēšana.

Kopumā vietējās ādas reakcijas bija vissmagākās 8 dienā pēc ārstēšanas sākuma un parasti izzuda 2 līdz 3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar tirbanibulīna ziedi.

##### *Uzklāšanas vietas nieze un sāpes*

Nieze un sāpes uzklāšanas vietā bija no vieglas līdz vidēji smagas, pārejošas (pārsvarā radās pirmajās 10 dienās kopš ārstēšanas sākuma), un lielākajai daļai ārstēšana nebija nepieciešama.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšana pēc lokālas tirbanibulīna ziedes uzklāšanas var izraisīt palielinātu lokālu ādas reakciju biežumu un smagumu. Nav paredzamas sistēmiskas pārdozēšanas pazīmes pēc tirbanibulīna ziedes lokālas uzklāšanas zemās tirbanibulīna sistēmiskās absorbcijas dēļ. Rīcībai pārdozēšanas gadījumā ir jāietver klīnisko simptomu ārstēšana.

Informāciju par nepareiziem pielietojuma veidiem skatīt 4.4. apakšpunktā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: vietēji lietojamie ķīmijterapeitiskie līdzekļi; citi ķīmijterapeitiskie līdzekļi.  
ATĶ kods: D06BX03

#### Darbības mehānisms

Tirbanibulīns izjauc mikrotubulas, tieši piesaistoties tubulīnam, kas izraisa šūnu cikla apturēšanu un proliferējošu šūnu apoptisku nāvi, un ir saistīta ar Src tirozīna kināzes signālu pārtraukšanu.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Uz sejas vai galvas ādas 5 secīgas dienas uzklāta tirbanibulīna efektivitāte un drošums tika pētīts divos pivotāli randomizētos, dubultmaskētos, nesējvielas kontrolētos III fāzes pētījumos (KX01-AK-003 un KX01-AK-004), kuros iekļauti 702 pieauguši pacienti (353 pacienti ārstēti ar tirbanibulīnu un 349 pacienti ārstēti ar nesējvielu).

Pacientiem bija no 4 līdz 8 klīniski tipiski, redzami, diskrēti, nehiperkeratotiski, nehipertrofiski aktīniskās keratozes bojājumi ar nepārtrauktu 25 cm<sup>2</sup> ārstēšanas lauku uz sejas vai galvas. Katrā ieplānotās devas dienā ziede tika uzklāta visam ārstēšanas laukam. Tirbanibulīna grupā vidējais vecums bija 69 gadi (diapazons no 46 līdz 90 gadiem) un 96 % pacientu bija Ficpatrika I, II vai III ādas veids. Efektivitāte, kas mērīta kā pilnīgas (primārais mērķa kritērijs) vai daļējas bojājumu izzušanas rādītājs, tika novērtēta 57. dienā.

57. dienā pacientiem, kas tika ārstēti ar tirbanibulīnu, bija statistiski būtiski augstāks pilnīgas vai daļējas bojājumu izzušanas rādītājs, kā pacientiem, kas ārstēti ar nesējvielu ( $p < 0,0001$ ) (skatīt 2. tabulu). Efektivitātes līmenis galvas ādas bojājumiem bija mazāks salīdzinājumā ar sejas bojājumiem, kaut arī joprojām tas bija statistiski nozīmīgs (skatīt 3. tabulu).

**2. tabula. Pilnīgas vai daļējas bojājumu izžušanas rādītājs 57. dienā, ITT populācijā (apvienotie dati no KX01-AK-003 un KX01-AK-004)**

	Kopējais (seja un galvas āda)	
	Tirbanibulīna 10 mg/g ziede (N=353)	Nesējviela (N=349)
Pilnīgas (100%) bojājumu izžušanas rādītājs <sup>a</sup>	49% <sup>c</sup>	9%
Daļējas (≥75%) bojājumu izžušanas rādītājs <sup>b</sup>	72% <sup>c</sup>	18%

ITT= ārstēšanai paredzētā (Intent to treat)

- Pilnīgas bojājumu izžušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa ar nekādiem (nulles) klīniski redzamiem aktīniskās keratozes bojājumiem ārstētajā laukā.
- Daļējas bojājumu izžušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa, kuriem izzuda 75% vai vairāk no sākumstāvokļa aktīniskās keratozes bojājumiem ārstēšanas laukā.
- p<0,001; salīdzinot ar nesējvielu pēc Kohreina-Mantela-Hansela, stratificēts pēc anatomiskās atrašanās vietas un pētījuma.

**3. tabula. Pilnīgas un daļējas bojājumu izžušanas rādītājs 57. dienā pēc anatomiskās atrašanās vietas, ITT populācija (apkopotie dati no KX01-AK-003 un KX01-AK-004)**

Atrašanās vieta		Pilnīgas (100%) bojājumu izžušanas rādītājs		Daļējas (≥75%) bojājumu izžušanas rādītājs	
		Tirbanibulīna 10 mg/g ziede (N=353)	Nesējviela (N=349)	Tirbanibulīna 10 mg/g ziede (N=353)	Nesējviela (N=349)
Seja	nN % (95% TI)	133/238 56% (49% – 62%) <sup>a</sup>	23/239 10% (6% – 14%)	185/238 78% (72% – 83%) <sup>a</sup>	49/239 21% (16% – 26%)
Galvas āda	nN % (95% TI)	41/115 36% (27% – 45%) <sup>a</sup>	7/110 6% (3% – 13%)	70/115 61% (51% – 70%) <sup>a</sup>	14/110 13% (7% – 20%)

TI=ticamības intervāls; ITT=ārstēšanai paredzētā

- p<0,00001; salīdzinot ar nesējvielu pēc Kohreina-Mantela-Hanszela, stratificēts pēc pētījuma.

Atsevišķajos pētījumos pilnīgas un daļējas bojājumu izžušanas rādītājs 57. dienā (primārais un galvenais sekundārais mērķa kritērijs šajos pētījumos) bija statistiski nozīmīgi augstāks grupā, kas tika ārstēta ar tirbanibulīnu, salīdzinot ar nesējvielas grupu (p≤0,0003), gan kopumā, gan pēc ārstēšanas atrašanās vietas (seja vai galvas āda).

#### *Ilgtermiņa efektivitāte*

Kopā 204 pacientiem tika panākta pilnīga aktīniskās keratozes bojājumu izžušana ārstēšanas laukā 57. dienā (174 ārstēti ar tirbanibulīnu un 30 ārstēti ar nesējvielu), un tie bija piemēroti 1 gada novērošanas periodam drošuma uzraudzībai un ilgtermiņa efektivitātes izvērtēšanai, novērtējot aktīniskās keratozes bojājumus ārstēšanas laukā.

Recidīvu īpatsvars pacientiem, kas ārstēti ar tirbanibulīnu, pēc gada bija 73 %. Galvas ādas bojājumu atkārtotās biežums bija lielāks salīdzinājumā ar sejas ādas bojājumiem. No pacientiem, kuriem radās atkārtoti gadījumi, 86 % bija vai nu 1 vai 2 bojājumi. Turklāt 48 % pacientu, kuriem attīstījās recidīvi, ziņoja par vismaz 1 bojājumu, kas netika identificēts sākotnējās ārstēšanas laikā (t.i. jauni radušies bojājumi, kas uzskatīti par atkārtotiem).

### *Pārveidošanās par plakanšūnu karcinomu (PŠK) risks*

Līdz 57. dienai netika ziņots par PŠK ārstēšanas laikā pacientiem, kas ārstēti ar tirbanibulīnu (0 no 353 pacientiem) vai nesējvielu (0 no 349 pacientiem). Viens atsevišķs PŠK gadījums ārstēšanas laikā tika ziņots 1 pacientam pēc 57. dienas novērtējuma, šo gadījumu pētnieks neuzskatīja par saistītu ar ārstēšanu ar tirbanibulīnu.

### Vecāka gadagājuma populācija

No 353 pacientiem, kas ārstēti ar tirbanibulīnu divos veiktos randomizētos, dubultmaskētos, nesējvielas kontrolētos, III fāzes pētījumos, 246 pacienti (70 %) bija 65 gadus veci vai vecāki. Nekādas kopējas drošuma vai efektivitātes atšķirības netika novērotas starp jaunākiem un vecākiem pacientiem.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Klisyri visās pediātriskās populācijas apakšgrupās aktīniskās keratozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Tirbanibulīna ziede tika minimāli absorbēta 18 pacientiem ar aktīnisko keratozi pēc lokālas lietošanas reizi dienā, 5 secīgas dienas uz 25 cm<sup>2</sup> laukuma. Tirbanibulīna koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī bija zema (vidējā maksimālā koncentrācija [ $C_{max}$ ] 0,258 ng/ml vai 0,598 nM un  $AUC_{0-24h}$  4,09 ng h/ml).

### Izkliede

Tirbanibulīna saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem ir aptuveni 88 %.

### Biotransformācija

*In vitro* tirbanibulīnu galvenokārt metabolizē CYP3A4, un mazākā mērā CYP2C8. Galvenie metaboliskie ceļi ir N-debenzilēšana un hidrolīzes reakcijas. Visatbilstošākie metabolīti tika raksturoti pacientiem ar aktīnisko keratozi maksimālas lietošanas farmakokinētiskā pētījumā, un parādīja minimālu sistēmisku iedarbību.

*In vitro* pētījumi parāda, ka tirbanibulīns neinhibē vai neinducē citohromos P450 enzīmus un nav izplūdes vai uzņemšanas transportieru inhibitori maksimālās klīniskās ietekmes laikā.

### Eliminācija

Tirbanibulīna eliminācija cilvēkiem nav pilnībā raksturota.

### *Aknu un nieru darbības traucējumi*

Netika veikti oficiāli tirbanibulīna ziedes pētījumi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Ņemot vērā zemo sistēmisko tirbanibulīna iedarbību pēc lokālas tirbanibulīna ziedes uzklāšanas vienreiz dienā, 5 dienas, aknu vai nieru darbības izmaiņas, visticamāk, neietekmēs tirbanibulīna elimināciju. Tāpēc tiek uzskatīts, ka devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tirbanibulīns bija mērens kontakta sensibilizators dzīvniekiem, bet tas netika apstiprināts cilvēkiem.



Tirbanibulīns nebija mutagēnisks, bet genotoksicitātes pētījumos radīja hromosomu un mikrocodolu bojājumus. Detalizēta testēšana parādīja, ka tirbanibulīns ir klastogēns/aneugēnisks un saistīts ar robežlīmeni, zem kura netiek izraisīti genotoksiski notikumi. *In vivo* genotoksicitāte parādījās pie koncentrācijas plazmā, kas ir >20 reizes lielāka kā ietekme uz cilvēku maksimālās lietošanas laikā farmakokinētiskajā pētījumā.

Embriju-augļu attīstības pētījumiem žurkām un trušiem, embriju un augļu toksicitāte, tajā skaitā augļa malformācijas, notika pie palielinājuma, kas ir 22 reizes un 65 reizes lielāks kā ietekme uz cilvēku maksimālās lietošanas laikā farmakokinētiskā pētījumā cilvēkiem. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstības pētījumos žurkām tika novērota fertilitātes samazināšanās un palielināta embriju-augļu letalitāte apstrādātām mātītēm.

Fertilitātes un agrīnas embriju attīstības stadijas pētījumos žurkām tika novērota sēklinieku svara samazināšanās, kas korelē ar samazinātu spermatozoīdu daudzumu, pazeminātu spermatozoīdu kustīgumu, palielinātu patoloģiskas spermas biežumu un palielinātu sēklinieku epitēlija deģenerācijas biežumu, kas uzskatāms par norādi uz vīrišķās fertilitātes toksicitāti, kas radās pie palielinājuma, kas ir 58 reizes lielāks kā ietekme uz cilvēku maksimālās lietošanas laikā farmakokinētiskajā pētījumā. Tomēr netika konstatētas izmaiņas tēviņu pārošanās vai fertilitātes rādījumos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Propilēnglikols  
Glicerīna monostearāts 40-55

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Paciņas ar iekšējo zema blīvuma lineārā polietilēna slāni. Katra paciņa satur 250 mg ziedes.

Iepakojumi pa 5 paciņām.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Paciņas ir jāizmet pēc pirmās lietošanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

Spānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1558/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Vācija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas drošuma pētījums ( <i>post-authorisation safety study - PASS</i> ): lai turpinātu pētīt aktīvās keratozes (AK) progresēšanas risku uz plakanšūnu karcinomu (PŠK) pieaugušiem pacientiem ar nehiperkeratotisku, nehipertrofisku aktīvo keratozi (AK), kurus ārstē ar tirbanibulīnu, RAĪ jāveic un jāiesniedz 4. fāzes daudzcentru, randomizēta, aklā, aktīvi kontrolētā, paralēlo grupu pētījuma M-14789-41 rezultāti, kas veikts saskaņā ar saskaņotu protokolu.	2026. gada II ceturksnis

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTE AR 10 mg/g ZIEDI

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Klisyri 10 mg/g ziede  
tirbanibulin

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 2,5 mg tirbanibulīna 250 mg ziedes.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Propilēnglikols  
Glicerīna monostearāts 40–55

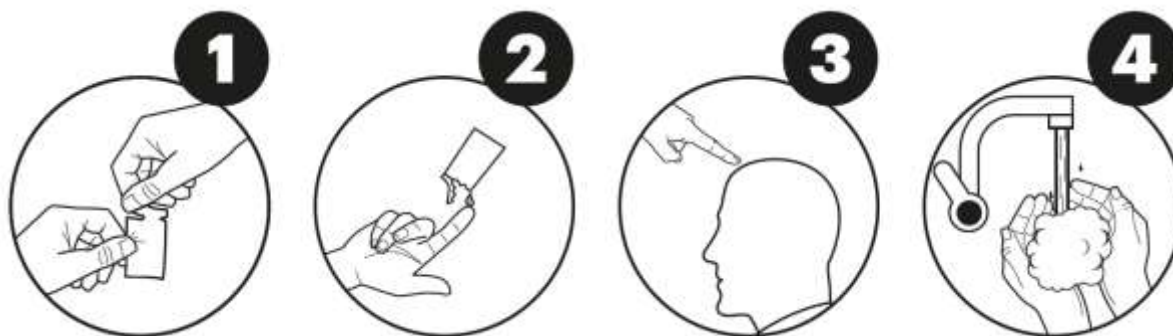
#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ziede  
5 paciņas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanai uz ādas  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet paciņu pēc lietošanas.

*Jābūt drukātam uz kastītes vāka iekšpusēs:*



Atveriet paciņu  
Uzspiediet nedaudz ziedes uz pirksta gala  
Uzklājiet ziedi uz skartās vietas  
Nomazgājiet rokas  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1558/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Klisyri



**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Klisyri 10 mg/g ziede  
tirbanibulin  
Lietošanai uz ādas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 mg

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Klisyri 10 mg/g ziede tirbanibulin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Klisyri un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Klisyri lietošanas
3. Kā lietot Klisyri
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Klisyri
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Klisyri un kādam nolūkam to lieto**

Klisyri satur aktīvo vielu tirbanibulīnu. To lieto vieglas formas aktīniskās keratozes ārstēšanai pieaugušajiem. Aktīniskā keratoze ir raupja ādas daļa, kas izveidojusies cilvēkiem, kuri ilgu laiku ir pakļauti pārāk lielai saules ietekmei. Klisyri vajadzētu lietot vienīgi plakanai aktīniskajai keratozei uz sejas un galvas ādas.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Klisyri lietošanas**

##### **Nelietojiet Klisyri šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret tirbanibulīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Klisyri lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- Nelietojiet Klisyri, līdz ārstējamā vieta nav sadzījusī no jebkādam iepriekš lietotām zālēm, procedūrām vai ķirurģiskas ārstēšanas. Neuzklājiet Klisyri uz atvērtām brūcēm vai saplaisājušas ādas.
- Pēc ziedes uzklāšanas rūpīgi nomazgājiet rokas. Atkārtoti nomazgājiet rokas, ja Jūs nejausi pieskaraties laukumam, kuram uzklājāt ziedi.
- Neļaujiet Klisyri nonākt acīs. Ja tas nejausi nokļūst acīs, skalojiet acis ar lielu ūdens daudzumu un pēc iespējas ātrāk griezieties pēc medicīniskas palīdzības, līdz ņemot šo lietošanas instrukciju.
- Neuzklājiet ziedi iekšēji, uz deguna nāsu iekšējās virsmas, ausu iekšienē vai uz lūpām. Ja ziede nejausi nonāk saskarē ar kādu no šīm vietām, nomazgājiet to ar ūdeni.
- Nenorijiet zāles. Ja Jūs nejausi norijat šīs zāles, dzeriet daudz ūdens, griezieties pēc medicīniskās palīdzības un ņemiet līdzi šo instrukciju.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir problēmas ar imūnsistēmu.

- Uzmaniet, vai nav jauni zvīnaini sarkani plankumi, atvērtas brūces un izvirzīti vai kārpaini izaugumi ārstēšanas vietā. Ja pamanāt, ka parādās kāds no tiem, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Pēc Klisyri lietošanas izvairieties no darbībām, kas var izraisīt pārmērīgu svīšanu un pēc iespējas vairāk izvairieties no saules gaismas (tajā skaitā saules lampu un solāriju) ietekmes. Atrodoties ārpus telpām, valkājiet aizsargājošu apģērbu un cepuri.
- Pēc Klisyri lietošanas neapklājiet apstrādāto laukumu ar pārsēju.
- Neuzklājiet vairāk ziedes kā ieteicis ārsts.
- Neuzklājiet ziedi biežāk kā vienreiz dienā.
- Neļaujiet citiem cilvēkiem vai dzīvniekiem pieskarties apstrādātajam laukumam apmēram 8 stundas pēc ziedes uzklāšanas. Ja notikusi pieskaršanās apstrādātajam laukumam, otras personas vai dzīvnieka saskares virsmu ir jānomazgā.
- Sazinieties ar ārstu, ja ārstētajā vietā Jums rodas ādas reakcijas, kas kļūst smagākas (skatīt 4. punktu).

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo viņiem aktīniskā keratoze nav novērota.

### **Citas zāles un Klisyri**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs iepriekš esat lietojis Klisyri vai līdzīgas zāles, pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Klisyri nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīm zālēm nav paredzama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

### **Klisyri satur propilēnglikolu**

Propilēnglikols var izraisīt ādas kairinājumu

## **3. Kā lietot Klisyri**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

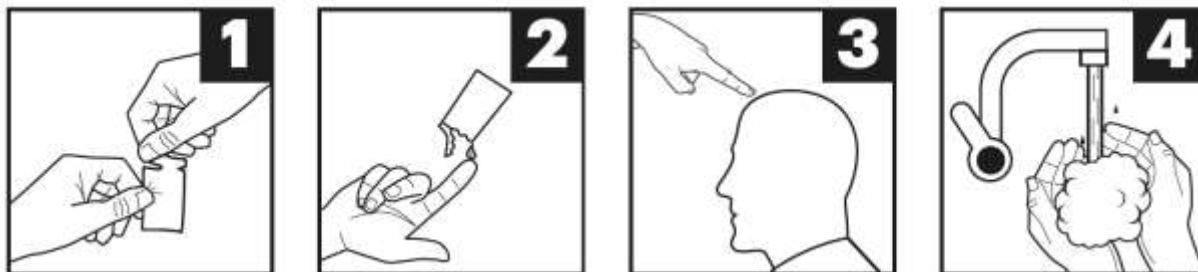
Šīs zāles ir paredzētas, lai apstrādātu līdz 25 cm<sup>2</sup> platību tikai vienam piecu dienu ārstēšanas kursam. Ja ārstētajā laukumā nav novērojama pilnīga izzušana aptuveni 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas cikla uzsākšanas vai ārstētajā laukumā attīstās jauni bojājumi, Jūsu ārstējošajam ārstam ir jāpārskata ārstēšana un jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

Uzklājiet plānu Klisyri slāni uz skartās zonas uz sejas vai galvas ādas vienreiz dienā piecas dienas pēc kārtas. Viena paciņa satur pietiekami daudz ziedes ārstējamās zonas pārklāšanai. Nesaglabājiet atvērto paciņu lietošanai citā dienā, pat ja tajā joprojām ir atlikusi ziede.

Uzklāšanas norādes

1. Pirms ziedes uzklāšanas nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm.
2. Nomazgājiet skarto zonu ar maigām ziepēm un ūdeni un to maigi nosusiniet.
3. Atveriet jaunu paciņu katru reizi, kad uzklājat šīs zāles.
4. Atveriet paciņu pa perforācijas līniju (1. attēls).

5. Uzspiediet nedaudz ziedes uz pirksta gala (2. attēls).
6. Vienmērīgi uzklājiet plānu ziedes kārtu visā skartajā zonā (3. attēls).
7. Nekavējoties pēc ziedes uzklāšanas nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni (4. attēls).
8. Nemazgājiet un nepieskarieties apstrādātajam laukumam apmēram 8 stundas. Pēc šī laika apstrādāto laukumu var mazgāt ar maigām ziepēm un ūdeni.
9. Pēc Klisyri uzklāšanas neapklājiet apstrādāto laukumu ar pārsēju.
10. Atkārtojiet iepriekš norādītās darbības katru ārstēšanas dienu aptuveni vienā laikā.



#### **Ja esat lietojis Klisyri vairāk nekā noteikts**

Nomazgājiet apstrādāto laukumu ar maigām ziepēm un ūdeni. Lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, ja rodas smagas ādas reakcijas.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Klisyri**

Ja esat izlaidis devu, uzklājiet ziedi tikko kā Jūs par to atceraties un tālāk turpiniet to darīt parastajā grafikā. Neuzklājiet ziedi biežāk kā vienreiz dienā.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc šo zāļu lietošanas Jums uz ādas, kur uzklājāt ziedi, var parādīties blakusparādības. Šīs blakusparādības var pasliktināties līdz 8 dienām pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti tās izzūd 2 līdz 3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, sazinieties ar ārstu.

### **Visbiežāk novērotās blakusparādības ārstējamā zonā**

**Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- apsārtums (eritēma)
- ādas zvīņošanās (lobīšanās)
- kraupis (sabiesējumi)
- pietūkums
- ādas virsējā slāņa zaudēšana (erozija, čūla)

### **Citas iespējamās blakusparādības ārstējamā zonā**

**Biežas** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes (jutīgums, dzeļoša vai dedzinoša sajūta)
- niezēšana (nieze)
- tulznas (pūslīši, pustulas)

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Klisyri

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Neatdzēsēt vai nesasaldēt.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas nelietojiet paciņas atkārtoti.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Klisyri satur

- Aktīvā viela ir tirbanibulīns. Katra paciņa satur 2,5 mg tirbanibulīna 250 mg ziedes. Katrs ziedes grams satur 10 mg tirbanibulīna.
- Pārējās sastāvdaļas ir propilēnglikols un glicerīna monostearāts 40-55.

### Klisyri ārējais izskats un iepakojums

Katra Klisyri paciņa satur 250 mg baltas līdz gandrīz baltas ziedes.

Katra kastīte satur 5 polietilēna/alumīnija folijas paciņas.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**Beļģijā/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

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>