

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Klisyri 10 mg/g salva

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram salva innehåller 10 mg tirbanibulin.

Varje dospåse innehåller 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salva.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Propylenglykol 890 mg/g salva

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Salva.

Vit till benvit salva.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Klisyri är avsedd för behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos (Olsen-grad 1) (s.k. field treatment) i ansiktet eller på skalpen hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Tirbanibulinsalva ska appliceras på det påverkade området i ansiktet eller på skalpen en gång dagligen under en behandlingscykel om 5 på varandra följande dagar. Ett tunt lager salva ska appliceras för att täcka behandlingsområdet på upp till 25 cm<sup>2</sup>.

Om en dos glöms bort, ska patienten applicera salvan så snart han/hon kommer ihåg det och sedan fortsätta med det vanliga schemat. Salvan ska dock inte appliceras mer än en gång om dagen.

Tirbanibulinsalva ska inte appliceras förrän huden har läkt efter eventuell tidigare läkemedelsbehandling, åtgärd eller kirurgisk behandling. Salvan ska inte appliceras på öppna sår eller skadad hud (se avsnitt 4.4).

Terapeutisk effekt kan bedömas ungefär 8 veckor efter att behandlingen påbörjades. Om det behandlade området inte uppvisar fullständig läkning vid den uppföljande undersökningen, ungefär 8 veckor efter att behandlingscykeln påbörjades eller därefter, ska behandlingen omvärderas och hanteringen omprövas.

Inga kliniska data från behandling längre än en behandlingscykel om 5 på varandra följande dagar finns tillgängliga (se avsnitt 4.4). Vid återfall, eller om nya lesioner uppstår inom behandlingsområdet, ska andra behandlingsalternativ övervägas.

## Särskilda patientgrupper

### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

Tirbanibulin har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Grundat på klinisk farmakologi och *in vitro*-studier behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.1).

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Klisyri i den pediatrika populationen för indikationen aktinisk keratos.

## Administreringssätt

Tirbanibulinsalva är endast för utvärtes bruk. Kontakt med ögon, läppar och insidan av näsborrar eller öron ska undvikas.

Varje dospåse är enbart för engångsbruk och ska kastas efter användning (se avsnitt 6.6).

Behandlingen ska initieras och övervakas av en läkare.

Innan tirbanibulin appliceras ska patienterna tvätta området som ska behandlas med mild tvål och vatten och torka det. Lite salva från en engångsdospåse ska klämmas ut på en fingertopp och ett tunt lager ska appliceras jämnt över hela behandlingsområdet på upp till 25 cm<sup>2</sup>.

Salvan ska appliceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det behandlade området ska inte förseas med förband eller på annat sätt täckas över. Tvättning och beröring av det behandlade området ska undvikas i ungefär 8 timmar efter att tirbanibulin har applicerats. Därefter kan det behandlade området tvättas med mild tvål och vatten.

Händerna ska tvättas med tvål och vatten före och omedelbart efter applicering av salvan.

Tirbanibulinsalva är avsedd för applicering på ansikte eller skalp. Se information om felaktigt administreringssätt i avsnitt 4.4.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Felaktigt administreringssätt

Kontakt med ögonen ska undvikas. Tirbanibulinsalva kan orsaka ögonirritation. Om salvan råkar komma i kontakt med ögonen ska ögonen omedelbart sköljas med stora mängder vatten, och patienten ska söka medicinsk vård så fort som möjligt.

Tirbanibulinsalva får inte sväljas. Om den sväljs av misstag ska patienten dricka mycket vatten och söka medicinsk vård.

Tirbanibulinsalva ska inte användas inuti näsborrarna, inuti öronen eller på läpparna.

Användning av tirbanibulinsalva rekommenderas inte förrän huden har läkt efter eventuell tidigare läkemedelsbehandling, åtgärd eller kirurgisk behandling. Salvan får inte appliceras på öppna sår eller skadad hud där hudbarriären är försämrad (se avsnitt 4.2).

### Lokala hudreaktioner

Lokala hudreaktioner på det behandlade området, inklusive erytem, flagnig/fjällning, skorpbildning, svullnad, erosion/ulceration och blåsor/varbölder kan uppstå efter lokal applicering av tirbanibulinsalva (se avsnitt 4.8). Behandlingseffekten kan ofta inte bedömas korrekt förrän den lokala hudreaktionen har läkt.

### Exponering för solljus

På grund av sjukdomens karaktär ska överdriven exponering för solljus (inklusive sollampor och solarium) undvikas eller minimeras.

### Immunsupprimerade patienter

Tirbanibulinsalva ska användas med försiktighet hos immunsupprimerade patienter.

### Risk för utveckling till hudcancer

Förändringar i utseendet på aktinisk keratos kan tyda på utveckling till invasivt skivepitelkarcinom. Kliniskt atypiska aktinisk keratos-lesioner eller misstänkta maligniteter ska hanteras adekvat.

### Propylenglykol

Propylenglykol kan ge hudirritation.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Mot bakgrund av administreringssättet (lokalt), den korta tidsperioden för administrering (5 dagar), den låga systemiska exponeringen (subnanomolärt genomsnittligt  $C_{max}$ ) och *in vitro*-data, har tirbanibulinsalva låg interaktionspotential vid maximal klinisk exponering.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tirbanibulin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Tirbanibulinsalva rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om tirbanibulin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tirbanibulinsalva efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekterna av tirbanibulinsalva på fertilitet hos människa. I en preklinisk studie avseende fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor uppstod förändringar som ansågs tyda på manlig fertilitetstoxicitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tirbanibulinsalva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna är lokala hudreaktioner. Lokala hudreaktioner omfattade erytem (91%), flagning/fjällning (82%), skorpbildning (46%), svullnad (39%), erosion/ulceration (12%) och bildning av blåsor eller varbölder (8%) på appliceringsstället. Därutöver har klåda på appliceringsstället (9,1%) och smärta (9,9%) på det behandlade området rapporterats.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 1 listar biverkningarna som rapporterats i kliniska studier. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar**

| <b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>                 | <b>Föredragen term</b>                                      | <b>Frekvens</b> |
|---|---|-----------------|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Erytem på appliceringsstället                               | Mycket vanliga  |
|   | Exfoliering (flagning och fjällning) på appliceringsstället | Mycket vanliga  |
|   | Krusta (skorpbildning) på appliceringsstället               | Mycket vanliga  |
|   | Svullnad på appliceringsstället                             | Mycket vanliga  |
|   | Erosion (inklusive ulceration) på appliceringsstället       | Mycket vanliga  |
|   | Smärta på appliceringsstället <sup>a</sup>                  | Vanliga         |
|   | Klåda på appliceringsstället                                | Vanliga         |
|   | Blåsor (inklusive varbölder) på appliceringsstället         | Vanliga         |

a) Smärta på appliceringsstället omfattar smärta, ömhet, stickande och brännande känsla på appliceringsstället.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Lokala hudreaktioner*

De flesta lokala hudreaktioner var övergående och milda till måttliga i svårighetsgrad. Efter applicering av tirbanibulinsalva var incidensen av lokala hudreaktioner med en svårighetsgrad större än baslinjen erytem (91%), flagning/fjällning (82%), skorpbildning (46%), svullnad (39%), erosion/ulceration (12%) och blåsor eller varbölder (8%). Svåra lokala hudreaktioner uppträdde med en total incidens på 13%. Svåra lokala hudreaktioner som uppträdde med en incidens på  $> 1\%$  var: flagning/fjällning (9%), erytem (6%), och skorpbildning (2%). Ingen av de lokala hudreaktionerna krävde behandling.

I allmänhet hade lokala hudreaktioner sitt maximum 8 dagar efter behandlingsstart och läkte vanligtvis inom 2 till 3 veckor efter att behandlingen med tirbanibulinsalva avslutats.

#### *Klåda och smärta på appliceringsstället*

Fall av klåda och smärta på appliceringsstället var milda till måttliga i svårighetsgrad, övergående (uppträdde för det mesta inom de första 10 dagarna efter att behandlingen påbörjats), och de flesta krävde ingen behandling.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Överdosis efter lokal applicering av tirbanibulinsalva kan leda till en ökad incidens och svårighetsgrad av lokala hudreaktioner. Inga systemiska tecken på överdosis förväntas efter lokal applicering av tirbanibulinsalva på grund av den låga systemiska absorptionen av tirbanibulin. Hantering av överdosis ska bestå av behandling av kliniska symptom.

För information om felaktiga administreringsmetoder, se avsnitt 4.4.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antibiotika och kemoterapeutika för utvärtes bruk, övriga kemoterapeutika, ATC-kod: D06BX03

#### Verkningsmekanism

Tirbanibulin stör mikrotubuli genom direkt bindning till tubulin, vilket blockerar cellcykeln och leder till apoptotisk död av prolifererande celler, och är förknippad med störd Src-tyrosinkinas-signaleringsväg.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för tirbanibulin applicerad i ansiktet eller på skalpen under 5 på varandra följande dagar studerades i 2 pivotala, randomiserade, dubbelblinda, vehikelkontrollerade fas III-studier (KX01-AK-003 och KX01-AK-004) som omfattade 702 vuxna patienter (353 patienter behandlade med tirbanibulin och 349 patienter behandlade med vehikel).

Patienterna hade 4 till 8 kliniskt typiska, synliga, avgränsade, icke-hyperkeratotiska, icke-hypertrofiska aktiniska keratos-lesioner inom ett sammanhängande behandlingsområde på 25 cm<sup>2</sup> i ansiktet eller på skalpen. Vid varje schemalagd doseringsdag applicerades salva på hela behandlingsområdet. I tirbanibulingruppen var medelåldern 69 år (från 46 till 90 år) och 96% av patienterna hade Fitzpatrick hudtyp I, II eller III. Effekten, mätt som fullständig (primärt effektmått) och partiell utläkningsfrekvens, bedömdes på dag 57.

På dag 57 hade patienter behandlade med tirbanibulin en fullständig och partiell utläkningsfrekvens som var statistiskt signifikant högre än för patienter behandlade med vehikel ( $p < 0,0001$ ) (se tabell 2). Effekten var mindre på skalplesioner än ansiktslesioner, dock fortfarande statistiskt signifikant (se tabell 3).

**Tabell 2: Fullständiga och partiella utläkningsfrekvenser dag 57, ITT-population (kombinerade data KX01-AK-003 och KX01-AK-004)**

|  | Totalt (ansikte och skalp)               |                    |
|--|--|--------------------|
|  | Tirbanibulin<br>10 mg/g salva<br>(N=353) | Vehikel<br>(N=349) |
| Fullständig (100%) utläkningsfrekvens <sup>a</sup> | 49% <sup>c</sup>                         | 9%                 |
| Partiell (≥75%) utläkningsfrekvens <sup>b</sup>    | 72% <sup>c</sup>                         | 18%                |

ITT = Intent-to-Treat (avsikt att behandla)

- Fullständig utläkningsfrekvens definierades som andelen patienter med inga (noll) kliniskt synliga aktinisk keratos-lesioner inom behandlingsområdet.
- Partiell utläkningsfrekvens definierades som procentandelen patienter hos vilka 75% eller mer av antalet aktinisk keratos-lesioner vid baslinjen inom behandlingsområdet hade läkt ut.
- $p < 0,0001$ ; jämfört med vehikel med Cochran-Mantel-Haensels test stratifierad för anatomisk lokalisering och studie.

**Tabell 3: Fullständiga och partiella utläkningsfrekvenser dag 57 efter anatomisk lokalisering, ITT-population (kombinerade data KX01-AK-003 och KX01-AK-004)**

| Lokalisering  | Fullständig (100%)<br>utläkningsfrekvens |                    | Partiell (≥75%) utläkningsfrekvens       |                    |
|---------------|--|--------------------|--|--------------------|
|               | Tirbanibulin<br>10 mg/g salva<br>(N=353) | Vehikel<br>(N=349) | Tirbanibulin<br>10 mg/g salva<br>(N=353) | Vehikel<br>(N=349) |
| Ansikte n/N   | 133/238                                  | 23/239             | 185/238                                  | 49/239             |
| %<br>(95% KI) | 56%<br>(49–62%) <sup>a</sup>             | 10%<br>(6–14%)     | 78%<br>(72–83%) <sup>a</sup>             | 21%<br>(16–26%)    |
| Skalp n/N     | 41/115                                   | 7/110              | 70/115                                   | 14/110             |
| %<br>(95% KI) | 36%<br>(27–45%) <sup>a</sup>             | 6%<br>(3–13%)      | 61%<br>(51–70%) <sup>a</sup>             | 13%<br>(7–20%)     |

KI = konfidensintervall, ITT = avsikt att behandla

- $p < 0,0001$ ; jämfört med vehikel med Cochran-Mantel-Haensels test stratifierad för studie.

I de enskilda studierna var de totala och partiella utläkningsfrekvenserna dag 57 (det primära och de viktiga sekundära effektmåten i dessa studier) statistiskt signifikant högre i gruppen behandlad med tirbanibulin jämfört med vehikelgruppen ( $p \leq 0,0003$ ), både generellt och efter behandlingslokalisering (ansikte eller skalp).

#### Långtidseffekt

Totalt 204 patienter uppnådde fullständig utläkning av aktinisk keratos-lesioner inom det behandlade området dag 57 (174 patienter behandlade med tirbanibulin och 30 patienter behandlade med vehikel) och var kvalificerade för en 1-årig uppföljningsperiod för säkerhetsövervakning och för att utvärdera varaktig effekt genom att bedöma aktinisk keratos-lesioner inom det behandlade området.

Återfallsfrekvensen efter ett år för patienter behandlade med tirbanibulin var 73 %.

Återfallsfrekvensen var högre för skalplesioner jämfört med ansiktslesioner. Av de patienter som fick återfall hade 86% antingen 1 eller 2 lesioner. 48% av patienterna som fick återfall rapporterade dessutom minst 1 lesion som inte identifierats vid tidpunkten för den ursprungliga behandlingen (dvs. nyuppkomna lesioner räknades som återfall).

#### Risk för utveckling till skivepitelkarinom

Dag 57 fanns det inga rapporter om skivepitelkarinom inom behandlingsområdet hos patienter behandlade med tirbanibulin (0 av 353 patienter) eller vehikel (0 av 349 patienter). Ett isolerat

skivepitelkarinom inom behandlingsområdet rapporterades hos 1 patient efter bedömningen dag 57; studieläkaren bedömde att denna händelse inte var relaterad till behandling med tirbanibulin.

### Äldre

Av de 353 patienterna som behandlades med tirbanibulin i de två randomiserade, dubbelblinda, vehikelkontrollerade fas III-studierna som genomfördes, var 246 patienter (70%) 65 år eller äldre. Ingen generell skillnad i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre patienter.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Klisyri för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av aktinisk keratos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Tirbanibulinsalva absorberades minimalt hos 18 patienter med aktinisk keratos efter lokal applicering en gång om dagen under 5 på varandra följande dagar på ett område på 25 cm<sup>2</sup>. Plasmakoncentrationerna av tirbanibulin var låga vid steady state (medelvärde för maximal koncentration [C<sub>max</sub>] på 0,258 ng/ml eller 0,598 nM och AUC<sub>0-24 h</sub> på 4,09 ng x h/ml).

### Distribution

Proteinbindningen av tirbanibulin till plasmaproteiner hos människa är ungefär 88%.

### Metabolism

*In vitro* metaboliseras tirbanibulin huvudsakligen av CYP3A4, och i mindre grad av CYP2C8. De viktigaste metaboliska vägarna är N-debensylering och hydrolysreaktioner. De mest relevanta metaboliterna karakteriserades hos patienter med aktinisk keratos i en farmakokinetisk studie med maximal användning och visade minimal systemisk exponering.

*In vitro*-studier visar att tirbanibulin inte hämmar eller inducerar cytokrom P450-enzymmer och inte hämmar efflux- eller upptagstransportörer vid maximal klinisk exponering.

### Eliminering

Eliminering av tirbanibulin har inte fullt karakteriserats hos människa.

### *Nedsatt lever- och njurfunktion*

Inga formella studier av tirbanibulinsalva har gjorts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. På grund av den låga systemiska exponeringen för tirbanibulin efter lokal applicering av tirbanibulinsalva dagligen i 5 dagar, är det osannolikt att förändring av lever- eller njurfunktionen har någon effekt på elimineringen av tirbanibulin. Därför anses dosjustering inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Tirbanibulin hade en måttlig kontaktsensibiliserande effekt hos djur, men detta bekräftades inte hos människa.

Tirbanibulin var inte mutagent men inducerade kromosomskador och mikronukleus i gentoxiska studier. Detaljerad testning antydde att tirbanibulin är klastogent/aneugeniskt och förknippat med en tröskel, under vilken det inte förekommer någon induktion av gentoxiska händelser. *In vivo* inträffade



gentoxicitet vid plasmanivåer >20 gånger högre än mänsklig exponering i den farmakokinetiska studien med maximal användning.

I embryofetala utvecklingsstudier hos råttor och kaniner inträffade embryonal och fetal toxicitet, inklusive fostermissbildningar, vid multiplar som var 22 gånger och 65 gånger större än mänsklig exponering i den farmakokinetiska studien med maximal användning hos människa. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie hos råttor sågs minskning av fertilitet och ökning av embryofetal dödlighet hos avkomman till behandlade honor.

I en studie över fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor förekom en minskning av testikelvikt som korrelerade med minskat antal spermier, minskad spermierörlighet, ökad förekomst av abnorm sperma, och ökad förekomst av degeneration i sädeskanalernas epitel, vilket betraktas som tecken på manlig fertilitetstoxicitet, vid multiplar som var 58 gånger större än mänsklig exponering i den farmakokinetiska studien med maximal användning hos människa. Det förekom dock inga förändringar av hanarnas parnings- eller fertilitetsindex.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Propylenglykol  
Glycerolmonostearat 40-55

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dospåsar med ett inre lager av linjär lågdensitetspolyeten. Varje dospåse innehåller 250 mg salva.

Förpackning med 5 dospåsar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Dospåsarna ska kastas efter den första användningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1558/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 juli 2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| <b>Beskrivning</b>   | <b>Förfalldatum</b>   |
|--|-----------------------|
| <p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att vidare undersöka risken för att aktinisk keratos (AK) utvecklas till skivepitelkarcinom (SCC) hos vuxna patienter med icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos (AK) behandlade med tirbanibulin, bör innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in resultaten av den randomiserade, för prövaren blindade, aktivkontrollerade, fas-4-multicenterstudien M-14789-41 med parallella grupper som utförts enligt ett överenskommet studieprotokoll.</p> | <p>Kvartal 2 2026</p> |

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG MED 10 mg/g SALVA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Klisyri 10 mg/g salva  
tirbanibulin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salva.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Propylenglykol  
Glycerolmonostearat 40-55

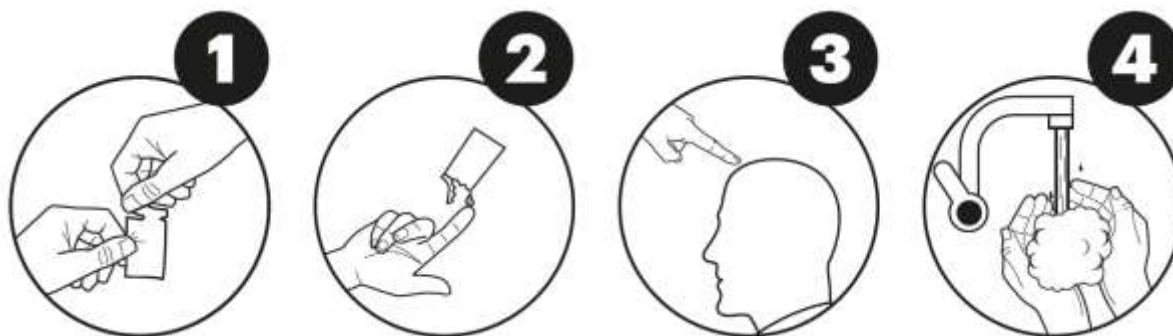
#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Salva  
5 dospåsar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För användning på huden  
Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för engångsbruk. Kasta dospåsen efter användning.

*Ska tryckas på insidan av kartonglocket:*



Öppna dospåsen  
Kläm ut lite salva på fingertoppen  
Applicera salvan på det påverkade området  
Tvätta händerna  
Se bipacksedeln för ytterligare information.



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1558/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Klisyri

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Klisyri 10 mg/g salva  
tirbanibulin  
För användning på huden

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Klisyri 10 mg/g salva** tirbanibulin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Klisyri är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Klisyri
3. Hur du använder Klisyri
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Klisyri ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Klisyri är och vad det används för**

Klisyri innehåller den aktiva substansen tirbanibulin. Det används för behandling av lindrig aktinisk keratos hos vuxna. Aktinisk keratos är ett skrovligt hudområde som utvecklats hos människor som har blivit exponerade för alltför mycket solljus under lång tid. Klisyri ska endast användas för behandling av platt aktinisk keratos i ansiktet och på skalpen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Klisyri**

##### **Använd inte Klisyri**

- om du är allergisk mot tirbanibulin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Klisyri

- Använd inte Klisyri förrän området som ska behandlas har läkt efter eventuell tidigare läkemedelsbehandling, åtgärd eller kirurgisk behandling. Applicera inte Klisyri på öppna sår eller skadad hud.
- Tvätta händerna om du har råkat beröra området där du applicerade salvan.
- Se till att inte få Klisyri i ögonen. Om du råkar få salvan i ögat, skölj ögat noga med mycket vatten, sök medicinsk hjälp så fort som möjligt och ta med denna bipacksedel.
- Applicera inte salvan inuti kroppen, inuti näsborrarna, inuti öronen eller på läpparna. Om salvan råkar beröra något av dessa områden, avlägsna den genom att skölja med vatten.
- Svälj inte detta läkemedel. Om du råkar svälja detta läkemedel, drick mycket vatten, sök medicinsk hjälp och ta med dig denna bipacksedel.
- Berätta för din läkare om du har problem med immunsystemet.

- Var uppmärksam på nya fjällande röda fläckar, öppna sår och förhöjda eller vårtaktiga svullnader runt det behandlade området. Kontakta omedelbart din läkare om du ser något av detta.
- Efter att du har använt Klisyri, undvik aktiviteter som kan leda till kraftig svettning och undvik exponering för solljus så mycket som möjligt (inklusive sollampor och solarium). Använd skyddande kläder och hatt när du är utomhus.
- Täck inte det behandlade området med förband efter att du har använt Klisyri.
- Applicera inte mer salva än vad din läkare har angett.
- Applicera inte salvan mer än en gång om dagen.
- Låt inte andra människor eller husdjur beröra det behandlade området under ungefär 8 timmar efter applicering av salvan. Om området berörs ska den kroppsdel hos den andra personen eller husdjuret som var i kontakt med dig tvättas.
- Kontakta din läkare om du får svåra hudreaktioner på det behandlade området (se avsnitt 4).

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år, eftersom aktinisk keratos inte förekommer hos dem.

### **Andra läkemedel och Klisyri**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tidigare har använt Klisyri eller liknande läkemedel, berätta det för din läkare innan du påbörjar behandlingen.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Klisyri ska inte användas under graviditet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel förväntas inte ha någon effekt på din körförmåga eller din förmåga att hantera maskiner.

### **Klisyri innehåller propylenglykol**

Propylenglykol kan ge hudirritation.

## **3. Hur du använder Klisyri**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

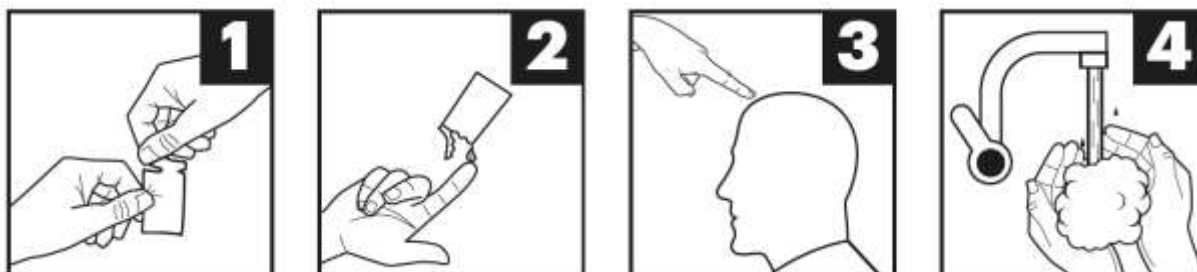
Detta läkemedel är avsett för behandling av ett område på upp till 25 cm<sup>2</sup> under endast en behandlingscykel på 5 dagar. Om det behandlade området inte har läkt fullständigt ungefär 8 veckor efter att behandlingscykeln påbörjades, eller om nya skador utvecklas inom det behandlade området, ska behandlingen omprövas av din läkare och andra behandlingsalternativ ska övervägas.

Applicera ett tunt lager Klisyri på det påverkade området i ansiktet eller på skalpen en gång om dagen under 5 dagar i rad. En dospåse innehåller tillräckligt mycket salva för att täcka området som ska behandlas. Spara inte den öppnade dospåsen för att använda den en annan dag, även om det fortfarande finns salva kvar.

Instruktioner för applicering:

1. Tvätta händerna med tvål och vatten innan du applicerar salvan.
2. Tvätta det påverkade området med mild tvål och vatten och torka det varsamt.
3. Öppna en ny dospåse varje gång du applicerar detta läkemedel.

4. Öppna dospåsen längs perforeringen (bild 1).
5. Kläm ut lite salva på fingertoppen (bild 2).
6. Applicera ett tunt lager salva jämnt över hela det påverkade området (bild 3).
7. Tvätta händerna med tvål och vatten omedelbart efter att du har applicerat salvan (bild 4).
8. Varken tvätta eller vidrör det behandlade området under ungefär 8 timmar. Efter den tiden kan du tvätta det behandlade området med mild tvål och vatten.
9. Täck inte det behandlade området med förband efter att du har applicerat Klisyri.
10. Upprepa de ovannämnda stegen varje behandlingsdag vid ungefär samma tid på dagen.



#### **Om du har använt för stor mängd av Klisyri**

Tvätta det behandlade området med mild tvål och vatten. Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du får svåra hudreaktioner.

#### **Om du har glömt att använda Klisyri**

Om du missar en dos, applicera då salvan omedelbart när du kommer ihåg det och fortsätt sedan med ditt vanliga schema. Applicera inte salvan mer än en gång om dagen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Efter användning av detta läkemedel, kan du få biverkningar på huden där du applicerar salvan. Dessa biverkningar kan bli värre i upp till 8 dagar efter att du påbörjade behandlingen, och de brukar försvinna inom 2 till 3 veckor efter avslutad behandling. Kontakta din läkare om dessa biverkningar blir svåra.

#### **De vanligaste biverkningarna i det behandlade området:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- rodnad (erytem)
- fjällning (flagning)
- krusta (skorpbildning)
- svullnad
- förlust av hudens yttersta lager (erosion, sår)

#### **Andra eventuella biverkningar i det behandlade området:**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- smärta (ömhet, stickande eller brännande känsla)
- klåda (pruritus)
- blemmor (blåsor, varbölder)

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Klisyri ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Används före utgångsdatum som anges på den yttre kartongen och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Endast för engångsbruk. Återanvänd inte dospåsen när den väl har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tirbanibulin. Varje dospåse innehåller 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salva. Varje gram salva innehåller 10 mg tirbanibulin.
- Övriga innehållsämnen är propylenglykol och glycerolmonostearat 40-55.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje dospåse Klisyri innehåller 250 mg vit till benvit salva.

Varje kartong innehåller 5 dospåsar av polyeten/aluminiumfolie.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Almirall N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 771 86 37

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**България/ Česká republika/ Eesti/ Ελλάδα/  
España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/  
Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/  
Slovenská republika**

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



Almirall, S.A.  
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00  
Tel (Česká republika / Slovenská republika):  
+420 220 990 139

**Danmark/ Norge/ Suomi/Finland/ Sverige**  
Almirall ApS  
Tlf/ Puh/Tel: +45 70 25 75 75

**Deutschland**  
Almirall Hermal GmbH  
Tel.: +49 (0)40 72704-0

**France**  
Almirall SAS, 1  
Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

**Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)**  
Almirall, S. A.  
Tel: +353 (0) 1431 9836

**Nederland**  
Almirall B.V.  
Tel: +31 (0)307991155

**Österreich**  
Almirall GmbH  
Tel.: +43 (0)1/595 39 60

**Polska**  
Almirall Sp.z o. o.  
Tel.: +48 22 330 02 57

**Portugal**  
Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel.: +351 21 415 57 50

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.