▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klisyri 10 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Salbe enthält 10 mg Tirbanibulin.
Jeder Beutel enthält 2,5 mg Tirbanibulin in 250 mg Salbe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jedes Gramm der Salbe enthält 890 mg Propylenglycol (E1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Weiße bis weißliche Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tirbanibulin-Salbe sollte über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf das Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut aufgetragen werden. Die Salbe sollte in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm^2 appliziert werden.

Wurde eine Dosis vergessen, sollte diese schnellstmöglich nachgeholt und der Behandlungsplan dann wie vorgesehen fortgeführt werden. Die Salbe sollte aber nicht häufiger als einmal täglich aufgetragen werden.

Tirbanibulin-Salbe darf erst angewendet werden, wenn die Haut nach Behandlung mit einem zuvor angewendeten Arzneimittel, Verfahren oder chirurgischen Eingriff abgeheilt ist, und darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der therapeutische Effekt kann rund 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Ist das behandelte Areal zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle rund 8 Wochen nach Beginn des Anwendungszyklus oder später nicht vollständig abgeheilt, sollte die Behandlung neu bewertet und überprüft werden.

Es liegen keine klinischen Daten vor für mehr als einen Behandlungszyklus bestehend aus 5 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen (siehe Abschnitt 4.4). Falls ein Rezidiv oder neue Läsionen innerhalb des Behandlungsareals auftreten, sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Tirbanibulin-Salbe wurde nicht bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung untersucht. Auf der Grundlage der klinischen Pharmakologie und *in-vitro*-Studien sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Population ist die Anwendung von Klisyri in der Indikation aktinische Keratosen nicht relevant.

Art der Anwendung

Tirbanibulin-Salbe ist nur für die äußerliche Anwendung bestimmt. Kontakt mit Augen, Lippen und dem Inneren der Nasenlöcher oder Ohren sollte vermieden werden.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss anschließend entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Behandlung sollte von einem Arzt initiiert und überwacht werden.

Vor der Anwendung von Tirbanibulin-Salbe sollte das Behandlungsareal mit Wasser und einer milden Seife gereinigt und dann abgetrocknet werden. Etwas Salbe sollte aus dem Einmalbeutel auf eine Fingerspitze gedrückt werden und eine dünne Schicht gleichmäßig auf das gesamte Behandlungsareal von bis zu maximal 25 cm^2 aufgetragen werden.

Die Salbe sollte täglich ungefähr zur gleichen Uhrzeit aufgetragen werden. Das behandelte Areal sollte nicht bandagiert oder anderweitig abdeckt werden. Nach der Anwendung von Tirbanibulin-Salbe sollte das behandelte Areal über einen Zeitraum von ca. 8 Stunden nicht gewaschen oder berührt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums kann das behandelte Areal mit Wasser und gegebenenfalls mit einer milden Seife gewaschen werden.

Vor und direkt nach dem Auftragen der Salbe sollten die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Tirbanibulin-Salbe ist zur Anwendung im Gesicht oder auf der Kopfhaut bestimmt. Für Informationen zur unsachgemäßen Anwendung, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unsachgemäße Anwendung

Ein Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden. Tirbanibulin-Salbe kann Augenreizungen hervorrufen. Falls es zu einem versehentlichen Kontakt mit den Augen kommt, sollten die Augen sofort mit reichlich Wasser gespült werden und der Patient sollte so bald wie möglich einen Arzt aufsuchen.

Tirbanibulin-Salbe darf nicht verschluckt werden. Bei versehentlichem Verschlucken der Salbe sollte der Patient reichlich Wasser trinken und einen Arzt aufsuchen.

Tirbanibulin-Salbe darf nicht im Inneren der Nasenlöcher, in den Ohren oder auf den Lippen angewendet werden.

Die Anwendung von Tirbanibulin-Salbe wird erst empfohlen, nachdem die Haut von einer etwaigen vorherigen Behandlung mit einem Arzneimittel oder Verfahren oder einer chirurgischen Behandlung abgeheilt ist. Die Salbe darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden, bei der die Hautbarriere geschädigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Hautreaktionen

Nach einer topischen Anwendung von Tirbanibulin-Salbe können lokale Hautreaktionen im Behandlungsareal, einschließlich Erythem, Schuppenbildung/Schuppen, Krustenbildung, Schwellung, Erosion/Ulzeration und Bläschen-/Pustelbildung, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Der Behandlungseffekt kann eventuell erst angemessen beurteilt werden, wenn die lokalen Hautreaktionen abgeklungen sind.

Sonnenexposition

Aufgrund der Art der Erkrankung ist eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht (einschließlich Höhensonne und Solarium) zu vermeiden oder zu minimieren.

Immunsupprimierte Patienten

Tirbanibulin-Salbe sollte bei immunsupprimierten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Progressionsrisiko zu Hautkrebs

Veränderungen im Erscheinungsbild der aktinischen Keratose könnten auf eine Progression zu invasivem Plattenepithelkarzinom hindeuten. Eine für aktinische Keratose klinisch atypische Läsion oder ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung sollten entsprechend abgeklärt werden.

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 222,5 mg Propylenglycol pro Beutel, entsprechend 890 mg/g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

In Anbetracht der Applikationsform (topisch), der kurzen Behandlungsdauer (5 Tage), der niedrigen systemischen Exposition (Mittelwert von C_{max} im subnanomolaren Bereich) und der *in-vitro*-Daten gibt es bei maximaler klinischer Exposition nur ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit Tirbanibulin-Salbe.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tirbanibulin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tirbanibulin-Salbe während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirbanibulin/die Metaboliten in die Muttermilch übergeht/übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine Daten zu der Wirkung von Tirbanibulin-Salbe auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In einer nichtklinischen Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten ergaben sich Veränderungen, die als Hinweis für eine Fertilitätstoxizität beim Männchen bewertet wurden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Klisyri hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren lokale Hautreaktionen. Lokale Hautreaktionen umfassten unter anderem Erytheme (91%), Schuppenbilung/Schuppung (82%), Verkrustung (46%), Schwellung (39%), Erosion/Ulzeration (12%) und Bläschen-/Pustelbildung (8%) an der Applikationsstelle. Des Weiteren wurden Juckreiz (9,1%) und Schmerzen (9,9%) im Behandlungsareal berichtet.

Tabellarisch aufgeführte Nebenwirkungen

In der Tabelle 1 sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Häufigkeiten werden folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Unerwünschte Reaktionen

Systemorganklasse nach MedDRA	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Exfoliation (Schuppenbildung und Schuppung) an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Schorf (Verkrustung) an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Schwellung an der Applikationsstelle	Sehr häufig
	Erosion an der Applikationsstelle (einschließlich Ulzeration)	Sehr häufig
	Schmerzen an der Applikationsstelle[a]	Häufig
	Pruritus an der Applikationsstelle	Häufig
	Bläschen an der Applikationsstelle (einschließlich Pusteln)	Häufig

a. Schmerzen an der Applikationsstelle umfasst Schmerzen, Druckschmerz, Stechen und Brennen an der Applikationsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Hautreaktionen
Die meisten lokalen Hautreaktionen waren vorübergehend und leicht bis moderat ausgeprägt. Nach Anwendung von Tirbanibulin-Salbe betrugen die Inzidenzen lokaler Hautreaktionen mit einem größeren Schweregrad als bei Baseline: Erytheme (91%), Schuppenbildung/Schuppung (82%), Verkrustung (46%), Schwellung (39%), Erosion/Ulzeration (12%) und Bläschen-/Pustelbildung (8%). Schwere lokale Hautreaktionen traten mit einer Gesamtinzidenz von 13% auf. Schwere lokale Hautreaktionen, die mit einer Inzidenz von > 1% auftraten, waren: Schuppenbildung/Schuppung (9%), Erythem (6%) und Verkrustung (2%). Keine der lokalen Hautreaktionen erforderte eine Behandlung.

Insgesamt waren lokale Hautreaktionen 8 Tage nach Behandlungsbeginn am stärksten ausgeprägt und klangen für gewöhnlich innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe ab.

Pruritus und Schmerzen an der Applikationsstelle
Fälle von Pruritus und Schmerzen an der Applikationsstelle waren leicht bis moderat ausgeprägt, vorübergehend (meist in den ersten 10 Tagen nach Behandlungsbeginn auftretend) und erforderten in den meisten Fällen keine Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung bei topischer Anwendung von Tirbanibulin-Salbe kann zu einer erhöhten Inzidenz und Schwere lokaler Hautreaktionen führen. Nach topischer Anwendung von Tirbanibulin-Salbe werden aufgrund der geringen systemischen Resorption von Tirbanibulin keine systemischen Anzeichen einer Überdosierung erwartet. Im Fall einer Überdosierung sind die klinischen Symptome zu behandeln.

Für Informationen zur unsachgemäßen Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika und Chemotherapeutika für die dermatologische Anwendung, andere Chemotherapeutika, ATC-Code: D06BX03

Wirkmechanismus

Tirbanibulin schädigt die Mikrotubuli durch direkte Bindung an Tubulin, was eine Unterbrechung des Zellzyklus und apoptotischen Tod proliferierender Zellen induziert, und mit einer Unterbrechung des Src-Tyrosinkinase-Signalwegs assoziiert ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin-Salbe bei Anwendung im Gesicht oder auf der Kopfhaut über einen Zeitraum von 5 aufeinanderfolgenden Tagen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien (KX01-AK-003 und KX01-AK-004) mit 702 erwachsenen Patienten untersucht (353 Patienten wurden mit Tirbanibulin und 349 mit dem Vehikel behandelt).

Die Patienten wiesen jeweils 4 bis 8 klinisch typische, sichtbare, einzelne, nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe AK-Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden Behandlungsareals von 25 cm^2 im Gesicht oder auf der Kopfhaut auf. An jedem geplanten Anwendungstag wurde die Salbe auf das gesamte Behandlungsareal aufgetragen. In der Tirbanibulin-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 69 Jahren (Altersbereich von 46 bis 90 Jahre) und 96% der Patienten wiesen einen Hauttyp I, II oder III nach Fitzpatrick auf. Die Wirksamkeit, gemessen als vollständige (primärer Endpunkt) und partielle Abheilungsrate, wurde an Tag 57 untersucht.

An Tag 57 wiesen die mit Tirbanibulin behandelten Patienten statistisch signifikant höhere vollständige und partielle Abheilungsraten auf als die mit dem Vehikel behandelten Patienten ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 2). Die Wirksamkeit war bei Kopfhautläsionen geringer als bei Gesichtsläsionen, jedoch immer noch statistisch signifikant (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2: Vollständige und partielle Abheilungsraten an Tag 57, ITT-Population (gepoolte Daten von KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

	Gesamt (Gesicht und Kopfhaut)	
	Tirbanibulin 10 mg/g Salbe (n=353)	Vehikel (n=349)
Vollständige Abheilungsrate (100%)[a]	49%[c]	9%
Partielle Abheilungsrate (≥ 75%)[b]	72%[c]	18%

ITT=Intent-to-Treat

a) Eine vollständige Abheilungsrate war als der Anteil der Patienten ohne klinisch sichtbare AK-Läsionen (null) im Behandlungsareal definiert.

b) Eine partielle Abheilungsrate war als der Prozentanteil der Patienten definiert, bei denen mindestens 75 % der Anzahl der zu Baseline im Behandlungsareal vorhandenen AK-Läsionen abgeheilt waren.

c) p< 0,0001; im Vergleich zu Vehikel gemäß Cochran-Mantel-Haenszel und stratifiziert nach anatomischem Bereich und Studie.

Tabelle 3: Vollständige und partielle Abheilungsraten an Tag 57 nach anatomischem Bereich, ITT-Population (gepoolte Daten von KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Bereich	Vollständige Abheilungsrate (100%)		Partielle Abheilungsrate (≥ 75%)	
	Tirbanibulin 10 mg/g Salbe (n=353)	Vehikel (n=349)	Tirbanibulin 10 mg/g Salbe (n=353)	Vehikel (n=349)
Gesicht n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
%	56%	10%	78%	21%
(95% KI)	(49% bis 62%)[a]	(6% bis 14%)	(72% bis 83%)[a]	(16% bis 26%)
Kopfhaut n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
%	36%	6%	61%	13%
(95% KI)	(27% bis 45%)[a]	(3% bis 13%)	(51% bis 70%)[a]	(7% bis 20%)

KI=Konfidenzintervall; ITT=Intent-to-Treat

a) p< 0,0001; im Vergleich zu Vehikel gemäß Cochran-Mantel-Haenszel und stratifiziert nach Studie.

In den einzelnen Studien waren die vollständigen und partiellen Abheilungsraten an Tag 57 (die primären und wichtigen sekundären Endpunkte in diesen Studien) in der mit Tirbanibulin behandelten Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vehikel-Gruppe (p≤ 0,0003), sowohl insgesamt als auch differenziert nach Behandlungsareal (Gesicht oder Kopfhaut).

Langzeit-Wirksamkeit
Insgesamt 204 Patienten erreichten an Tag 57 eine vollständige Abheilung der AK-Läsionen im Behandlungsareal (174 mit Tirbanibulin behandelte und 30 mit Vehikel behandelte Teilnehmer) und eigneten sich für einen 1-jährigen Nachbeobachtungszeitraum zur Sicherheitsüberwachung und Bewertung der anhaltenden Wirksamkeit durch Beurteilung der AK-Läsionen im Behandlungsareal.

Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate der mit Tirbanibulin behandelten Patienten 73%. Die Rezidivrate war für Kopfhautläsionen höher als für Gesichtsläsionen. Von den Patienten mit wieder aufgetretenen Läsionen wiesen 86% entweder 1 oder 2 Läsionen auf. Darüber hinaus wurde bei 48% der Patienten, bei denen es zu einem Rezidiv kam, mindestens 1 Läsion berichtet, die zum Zeitpunkt der anfänglichen Behandlung nicht identifiziert worden war(d. h. neu aufgetretene Läsionen, wurden als Rezidive eingestuft).

Risiko des Fortschreitens zu einem Plattenepithelkarzinom (PEK)
Bis Tag 57 gab es keine Berichte von einem PEK im Behandlungsareal bei den mit Tirbanibulin behandelten Patienten (0 von 353 Patienten) oder den mit Vehikel behandelten Patienten (0 von 349 Patienten). Ein isoliertes PEK im Behandlungsfeld wurde bei einem Patienten nach der Untersuchung an Tag 57 berichtet; dieses Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung mit Tirbanibulin-Salbe in Zusammenhang stehend erachtet.

Ältere Patienten

Von den 353 mit Tirbanibulin-Salbe behandelten Patienten in den 2 randomisierten, doppelblinden, vehikelkontrollierten Phase-III-Studien waren 246 Patienten (70%) 65 Jahre oder älter. Zwischen jüngeren und älteren Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Klisyri eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung aktinischer Keratosen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei 18 Patienten mit aktinischen Keratosen wurde nach einer einmal täglichen topischen Anwendung mit Tirbanibulin-Salbe über 5 aufeinanderfolgende Tage auf einem Bereich von 25 cm^2 eine minimale Resorption ermittelt. Die Plasmakonzentrationen von Tirbanibulin waren niedrig und stabil (mittlere Höchstkonzentration [C_{max}] von 0,258 ng/ml oder 0,598 nM und $AUC_{0\text{-}24\ Std.}$ von 4,09 ng·h/ml).

Verteilung

Die Proteinbindung von Tirbanibulin an Humanplasmaproteine beträgt etwa 88%.

Biotransformation

In vitro wird Tirbanibulin hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert und in geringerem Maße von CYP2C8. Die metabolischen Hauptwege sind N-Debenzylierung und Hydrolysereaktionen. Die relevantesten Metaboliten wurden bei Patienten mit aktinischen Keratosen in einer pharmakokinetischen Studie mit maximaler Anwendung charakterisiert und zeigten eine minimale systemische Exposition.

In-vitro-Studien zeigen, dass Tirbanibulin Cytochrom-P450-Enzyme weder inhibiert noch induziert und dass es bei maximaler klinischer Exposition keine hemmende Wirkung auf Efflux- und Aufnahmetransporter hat.

Elimination

Die Elimination von Tirbanibulin wurde beim Menschen nicht vollständig charakterisiert.

Leber- und Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zu Tirbanibulin-Salbe bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Aufgrund der niedrigen systemischen Tirbanibulin-Exposition nach der topischen Anwendung von Tirbanibulin-Salbe einmal täglich für 5 Tage ist es unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion eine Auswirkung auf die Elimination von Tirbanibulin haben. Deshalb werden Dosisanpassungen nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte eine mäßige Kontaktsensibilisierung gezeigt werden, die jedoch beim Menschen nicht nachgewiesen wurde.

In Studien zur Gentoxizität zeigte sich Tirbanibulin als nicht mutagen, induzierte aber chromosomale Schäden und Mikronuklei. Spezifische Tests legten nahe, dass Tirbanibulin klastogen/aneugen ist und über einen Schwellenwert verfügt, unterhalb dem keine genotoxischen Ereignisse induziert werden. *In vivo* kam es unter Plasmaspiegeln, die > 20 Mal höher waren als bei der mensch-

lichen Exposition, in der pharmakokinetischen Studie mit maximaler Anwendung, zu einer Genotoxizität.
In embryo-fetalen Entwicklungsstudien bei Ratten und Kaninchen kam es bei einer 22-fach und 65-fach höheren Exposition als bei der Exposition in der pharmakokinetischen Studie mit maximaler Anwendung beim Menschen zur embryonalen und fetalen Toxizität einschließlich fetaler Fehlbildungen. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurde eine verringerte Fertilität und eine erhöhte embryo-fetale Letalität bei dem Nachwuchs der behandelten Weibchen beobachtet.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung kam es bei Ratten, unter einer 58-fach höheren Mehrfachexposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen, zu einem verminderten Hodengewicht, das mit einer verringerten Spermienanzahl, einer verringerten Spermienmotilität, erhöhten Inzidenzen abnormer Spermien und einer erhöhten Inzidenz der Degeneration des Epithels der Samenkanälchen korrelierte; dies alles wurde als Hinweis auf die Toxizität für die männliche Fertilität erachtet. Es gab keine Änderungen bei den männlichen Paarungs- und Fruchtbarkeitsindizes.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520)
Glycerolmonostearat 40-55

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit einer inneren Schicht aus linearem Polyethylen niederer Dichte. Jeder Beutel enthält 250 mg Salbe.

Packungen mit 5 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Beutel sind nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1558/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Februar 2026

10. STAND DER INFORMATION

02/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
D-21465 Reinbek
Tel: (040) 7 27 04-0

Fax: (040) 7 27 04-329
info@almirall.de