ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Klisyri 10 mg/g pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de pommade contient 10 mg de tirbanibuline.
Chaque sachet contient 2,5 mg de tirbanibuline dans 250 mg de pommade.

Excipients à effet notoire:
Propylène glycol 890 mg/g de pommade

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.
Pommade blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Klisyri est indiqué dans le traitement de champ de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen 1) du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La pommade de tirbanibuline doit être appliquée sur la zone affectée du visage ou du cuir chevelu une fois par jour pendant un cycle de traitement de 5 jours consécutifs. Une fine couche de pommade doit être appliquée pour couvrir la zone à traiter, en ne dépassant pas 25 cm^2.

Si une dose est oubliée, le patient doit appliquer la pommade dès qu'il s'en souvient, puis doit continuer l'administration selon le rythme habituel. Toutefois, la pommade ne doit pas être appliquée plus d'une fois par jour.

La pommade de tirbanibuline ne doit pas être appliquée tant que la peau n'est pas guérie après un traitement médicamenteux, une procédure ou un traitement chirurgical antérieur(e) et ne doit pas être appliquée sur des plaies ouvertes ou une peau lésée (voir rubrique 4.4).

L'effet thérapeutique peut être évalué environ 8 semaines après le début du traitement. Si la zone traitée ne montre pas de guérison complète lors de l'examen de suivi, environ 8 semaines après le début du cycle de traitement ou par la suite, le traitement doit être réévalué et la prise en charge réexaminée.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur des traitements d'une durée supérieure à 5 jours consécutifs (voir rubrique 4.4). En cas de récidive ou si de nouvelles lésions surviennent au sein de la zone de traitement, d'autres traitements doivent être envisagés.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique ou rénale

La tirbanibuline n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. D'après les études de pharmacologie clinique et *in vitro*, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population âgée

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Klisyri dans la population pédiatrique dans l'indication de la kératose actinique.

Mode d'administration

La pommade de tirbanibuline est à usage externe uniquement. Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres, l'intérieur des narines et l'intérieur des oreilles.

Chaque sachet est à usage unique et doit être jeté après utilisation (voir rubrique 6.6).

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin.

Avant d'appliquer la tirbanibuline, les patients doivent laver la zone à traiter au savon doux et à l'eau et la sécher. Une petite quantité de pommade doit être pressée d'un sachet à usage unique sur le bout du doigt, puis le produit doit être uniformément appliqué en fine couche sur l'ensemble de la zone à traiter, en ne dépassant pas une zone de traitement de 25 cm^2 au maximum.

La pommade doit être appliquée à peu près à la même heure chaque jour. La zone traitée ne doit pas être recouverte d'un pansement ou d'un bandage. Il faut éviter de laver la zone traitée et de toucher celle-ci pendant environ 8 heures après l'application de tirbanibuline. Après cette période, la zone traitée peut être lavée avec un savon doux et de l'eau.

Les mains doivent être lavées au savon et à l'eau avant et immédiatement après l'application de la pommade.

La pommade de tirbanibuline doit être appliquée sur le visage ou le cuir chevelu. Pour des informations sur une erreur de voie d'administration, voir rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Erreur de voie d'administration

Éviter tout contact avec les yeux. La pommade de tirbanibuline peut provoquer une irritation des yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, ceux-ci doivent être immédiatement et abondamment rincés avec de l'eau, et le patient doit consulter un médecin dès que possible.

La pommade de tirbanibuline ne doit pas être ingérée. En cas d'ingestion accidentelle, le patient doit boire beaucoup d'eau et consulter un médecin.

La pommade de tirbanibuline ne doit pas être utilisée à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres.

L'application de la pommade de tirbanibuline n'est pas recommandée tant que la peau n'est pas guérie après un traitement médicamenteux, une procédure ou un traitement chirurgical antérieur(e) et la pommade ne doit pas être appliquée sur des plaies ouvertes ou une peau lésée lorsque la barrière cutanée est atteinte (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées locales

Des réactions cutanées locales au niveau de la zone traitée, notamment érythème, desquamation, formation de croûtes, gonflement, érosion/ulcération et vésiculation/pustulation peuvent survenir après l'application topique de la pommade de tirbanibuline (voir rubrique 4.8). L'effet du traitement ne peut être évalué de manière correcte avant la résolution des réactions cutanées locales.

Exposition au soleil

En raison de la nature de la maladie, une exposition excessive au soleil (y compris les lampes solaires et les cabines de bronzage) doit être évitée ou réduite.

Patients immunodéprimés

La pommade de tirbanibuline doit être utilisée avec prudence chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.2).

Risque d'évolution en cancer de la peau

Des changements d'aspect de la kératose actinique peuvent être le signe d'une évolution en carcinome épidermoïde (CE) invasif. Des lésions cliniquement atypiques de kératose actinique ou suspectes de malignité doivent être prises en charge de manière appropriée.

Propylène glycol

Le propylène glycol peut causer une irritation cutanée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Compte tenu de la voie d'administration (topique), de la courte durée d'administration (5 jours), de la faible exposition systémique (C_{max} moyenne sous-nanomolaire) et des données *in vitro*, le risque d'interaction avec la pommade de tirbanibuline à une exposition clinique maximale est faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la tirbanibuline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La pommade de tirbanibuline n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la tirbanibuline/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la pommade de tirbanibuline en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée chez l'être humain concernant l'effet de la pommade de tirbanibuline sur la fertilité. Dans une étude non clinique sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, des changements considérés comme indiquant une toxicité pour la fertilité masculine sont survenus (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La pommade de tirbanibuline n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions cutanées locales. Les réactions cutanées locales incluaient : érythème (91%), desquamation (82%), croûtes (46%), gonflement (39%), érosion/ulcération (12%) et vésiculation/pustulation (8%) au site d'application. De plus, un prurit au site d'application (9,1%) et une douleur (9,9%) ont été rapportés au niveau de la zone de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 liste les effets indésirables rapportés dans des études cliniques. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1,000, <1/100), rare (≥1/10,000, <1/1,000), très rare (<1/10,000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'application	Très fréquent
	Exfoliation au site d'application (desquamation)	Très fréquent
	Croûtes au site d'application	Très fréquent
	Gonflement au site d'application	Très fréquent
	Érosion au site d'application (y compris ulcère)	Très fréquent
	Douleur au site d'application[a]	Fréquent
	Prurit au site d'application	Fréquent
	Vésicules au site d'application (y compris pustules)	Fréquent

a) Douleur au site d'application comprend douleur, sensibilité, picotements et sensation de brûlure au site d'application.

Description de certains effets indésirables

Réactions cutanées locales
La plupart des réactions cutanées locales étaient transitoires et de sévérité légère à modérée. Suite à l'application de la pommade de tirbanibuline, les incidences des réactions cutanées locales d'un degré de sévérité supérieur à la valeur de l'inclusion étaient les suivantes : érythème (91%), desquamation (82%), formation de croûtes (46%), gonflement (39%), érosion/ulcération (12%) et vésiculation/pustulation (8%). Des réactions cutanées locales sévères sont survenues à une incidence globale de 13%. Les réactions cutanées locales sévères survenues à une incidence >1% étaient les suivantes: desquamation (9%), érythème (6%) et formation de croûtes (2%). Aucune des réactions cutanées locales n'a nécessité de traitement.

En général, le pic des réactions cutanées locales a été observé 8 jours après le début du traitement et se sont généralement résolues dans les deux à trois semaines suivant la fin du traitement par la pommade de tirbanibuline.

Prurit et douleur au site d'application
Les événements de prurit et de douleur au site d'application étaient d'intensité légère à modérée, transitoires (survenant principalement au cours des 10 premiers jours suivant le début du traitement), et la plupart n'ont pas nécessité de traitement.

Belgique :
Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg :
Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage suite à une application topique de pommade de tirbanibuline peut entraîner une augmentation de l'incidence et de la sévérité des réactions cutanées locales. Aucun signe systémique de surdosage n'est attendu après application topique de la pommade de tirbanibuline en raison de la faible absorption systémique de la tirbanibuline. La prise en charge d'un surdosage doit consister en un traitement des symptômes cliniques.

Pour les informations sur les erreurs de voie d'administration, voir rubrique 4.4.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique, autres chimiothérapies, code ATC : D06BX03

Mécanisme d'action

La tirbanibuline perturbe les microtubules grâce à une liaison directe à la tubuline, qui induit l'arrêt du cycle cellulaire et la mort apoptotique des cellules en prolifération, et est associée à une perturbation de la signalisation de la tyrosine kinase Src.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la tirbanibuline appliquée sur le visage ou le cuir chevelu pendant 5 jours consécutifs ont été étudiées dans 2 études pivotales de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo (KX01-AK-003 et KX01-AK-004), qui incluaient 702 patients adultes (353 patients traités par tirbanibuline et 349 patients traités par placebo).

Les patients présentaient 4 à 8 lésions de kératose actinique cliniquement typiques, visibles, discrètes, non hyperkératosiques, non hypertrophiques dans une zone de traitement contiguë de 25 cm^2 sur le visage ou le cuir chevelu. Chaque jour de traitement programmé, la pommade a été appliquée à l'ensemble de la zone à traiter. Dans le groupe de la tirbanibuline, l'âge moyen était de 69 ans (intervalle de 46 à 90 ans) et 96% des patients avaient une peau de type Fitzpatrick I, II ou III. L'efficacité, mesurée par les taux de clairance complète (critère d'évaluation principal) et partielle, a été évaluée au jour 57.

Au jour 57, les patients traités par tirbanibuline avaient des taux de clairance complète et partielle statistiquement significativement plus élevés que les patients traités avec le placebo (p<0,0001) (voir le tableau 2). L'efficacité était moindre pour les lésions du cuir chevelu par rapport aux lésions du visage, quoique toujours statistiquement significative (voir tableau 3).

Tableau 2 : Taux de clairance complète et partielle au jour 57, population ITT (données regroupées des études KX01-AK-003 et KX01-AK-004)

	Global (visage et cuir chevelu)	
	Tirbanibuline 10 mg/g pommade (N=353)	**Placebo (N=349)**
Taux de clairance complet (100%)[a]	49%[c]	9%
Taux de clairance partiel (≥75%)[b]	72%[c]	18%

ITT=Intention de traiter
a) Le taux de clairance complète a été défini par la proportion de patients ne présentant aucune (zéro) lésion de kératose actinique cliniquement visible dans le champ de traitement.
b) Le taux de clairance partielle a été défini par le pourcentage de patients chez qui 75 % ou plus du nombre de lésions de kératose actinique de référence dans le champ de traitement ont été éliminées.
c) p < 0,0001 ; par rapport au placebo, par Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par emplacement anatomique et étude.

Tableau 3: Taux de clairance complète et partielle au jour 57 par emplacement anatomique, population ITT (données regroupées des études KX01-AK-003 et KX01-AK-004)

Emplacement	Taux de clairance complet (100%)		Taux de clairance partiel (≥75%)	
	Tirbanibuline 10 mg/g pommade (N=353)	Placebo (N=349)	Tirbanibuline 10 mg/g pommade (N=353)	Placebo (N=349)
Visage n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (IC à 95%)	56% (49% - 62%)[a]	10% (6% - 14%)	78% (72% - 83%)[a]	21% (16% - 26%)
Cuir chevelu n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (IC à 95%)	36% (27% - 45%)[a]	6% (3% - 13%)	61% (51% - 70%)[a]	13% (7% - 20%)

IC=intervalle de confiance; ITT=Intention de traiter
a) p<0,0001; par rapport au placebo, par Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par étude.

Dans les études individuelles, les taux de clairance totale et partielle au jour 57 (critères d'évaluation principaux et secondaires clés dans ces études) étaient statistiquement significativement plus élevés dans le groupe traité par tirbanibuline que dans le groupe Placebo (p≤0,0003), à la fois globalement et par zone de traitement (visage ou cuir chevelu).

Efficacité à long terme
Au total, 204 patients ont obtenu une clairance complète des lésions de kératose actinique dans le champ de traitement au jour 57 (174 traités par tirbanibuline et 30 traités par placebo) ; ces patients étaient éligibles pour une période de suivi d'un an afin de surveiller la sécurité et d'évaluer le maintien de l'efficacité, en évaluant les lésions de kératose actinique dans le champ de traitement.

Après une année, le taux de récidive chez les patients traités par tirbanibuline était de 73%. Le taux de récidive était plus élevé pour les lésions du cuir chevelu que pour les lésions du visage. Parmi les patients ayant présenté des récidives, 86% avaient 1 ou 2 lésions. En outre, 48% des patients présentant une récidive ont signalé au moins 1 lésion qui n'avait pas été identifiée lors du traitement initial (nouvelles apparitions de lésions considérées comme récidivantes).

Risque d'évolution en carcinome épidermoïde (CE)
Au jour 57, aucun CE n'a été rapporté dans la zone traitée chez les patients traités par tirbanibuline (0 sur 353 patients) ou par placebo (0 sur 349 patients). Un CE isolé dans la zone traitée a été rapporté chez 1 patient après l'évaluation du jour 57 ; cet événement a été considéré par l'investigateur comme n'étant pas lié au traitement par tirbanibuline.

Population âgée

Sur les 353 patients traités par la tirbanibuline dans les 2 études de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, 246 patients (70%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale concernant la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre les patients plus jeunes et les patients plus âgés.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Klisyri dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la kératose actinique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pommade de tirbanibuline a été absorbée au minimum chez 18 patients atteints de kératose actinique après une application topique une fois par jour pendant 5 jours consécutifs sur une zone de 25 cm^2. Les concentrations plasmatiques de tirbanibuline étaient faibles à l'état d'équilibre (concentration maximale moyenne [C_{max}] de 0,258 ng/ml ou 0,598 nM et ASC_{0-24h} de 4,09 ng·h/ml).

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques humaines de la tirbanibuline est d'environ 88 %.

Biotransformation

In vitro, la tirbanibuline est principalement métabolisée par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C8. Les principales voies métaboliques sont les réactions de N-débenzylation et d'hydrolyse. Les métabolites les plus pertinents ont été caractérisés chez des patients atteints de kératose actinique dans une étude pharmacocinétique d'utilisation maximale et ont montré une exposition systémique minimale.

Les études *in vitro* montrent que la tirbanibuline n'inhibe ni n'induit les enzymes du cytochrome P450 et qu'elle n'est pas un inhibiteur des transporteurs d'efflux et d'absorption aux expositions cliniques maximales.

Élimination

L'élimination de la tirbanibuline n'a pas été complètement caractérisée chez l'homme.

Insuffisance hépatique et rénale
Aucune étude formelle sur la pommade de tirbanibuline chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a été menée. En raison de la faible exposition systémique à la tirbanibuline après l'application topique de la pommade de tirbanibuline une fois par jour pendant 5 jours, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique ou rénale aient un effet sur l'élimination de la tirbanibuline. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La tirbanibuline s'est révélée être un sensibilisateur de contact modéré chez l'animal, mais cela n'a pas été confirmé chez l'homme.

La tirbanibuline n'était pas mutagène, mais a induit des anomalies chromosomiques et des micronoyaux dans les études de génotoxicité. Des tests détaillés suggèrent que la tirbanibuline est clastogène/aneugénique et associée à un seuil en dessous duquel il n'y a pas d'induction d'événements génotoxiques. *In vivo*, une génotoxicité est survenue à des concentrations plasmatiques > 20 fois supérieures à l'exposition chez l'homme dans l'étude pharmacocinétique d'utilisation maximale.
Dans les études de développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, une toxicité embryonnaire et fœtale, y compris des malformations fœtales est apparue à une exposition 22 fois et 65 fois supérieure à l'exposition humaine dans l'étude pharmacocinétique d'utilisation maximale chez l'homme. Dans une étude de développement prénatal et postnatal chez le rat, des réductions de la fertilité et une augmentation de la létalité embryo-fœtale ont été observées dans la descendance des femelles traitées.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, à une exposition 58 fois supérieure à l'exposition humaine dans l'étude pharmacocinétique d'utilisation maximale chez l'homme, les signes suivants ont été observés : diminution du poids des testicules, corrélée à une diminution du nombre de spermatozoïdes, diminution de la motilité des spermatozoïdes, augmentation de l'incidence de spermatozoïdes anormaux et augmentation de l'incidence de la dégénérescence de l'épithélium séminifère, considérée comme un signe de toxicité pour la fertilité masculine. Cependant, il n'y a eu aucun changement dans les indices d'accouplement ou de fertilité des mâles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol
Monostéarate de glycérol 40-55

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets avec une couche intérieure de polyéthylène linéaire basse densité. Chaque sachet contient 250 mg de pommade.

Boîte de 5 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les sachets doivent être jetés après la première utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1558/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07 /2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.