

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 cm².

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 récurrence 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 cm² 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 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.

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 système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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 cm² 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 ($\geq 75\%$) ^b	72% ^c	18%

ITT=Intention de traiter

- 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.
- 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.
- $p < 0,0001$; 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 ($p \leq 0,0003$), 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 récurrence chez les patients traités par tirbanibuline était de 73%. Le taux de récurrence était plus élevé pour les lésions du cuir chevelu que pour les lésions du visage. Parmi les patients ayant présenté des récurrences, 86% avaient 1 ou 2 lésions. En outre, 48% des patients présentant une récurrence 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 cm². 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

3 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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude de sécurité post-autorisation (PASS) : Afin d'approfondir l'étude du risque d'évolution de la kératose actinique (KA) vers un carcinome épidermoïde (CE) chez les patients adultes atteints de kératose actinique (KA) non hyperkératosique et non hypertrophique traités par tirbanibuline, le titulaire de l'AMM doit mener l'étude M-14789-41 de phase 4, multicentrique, randomisée, avec l'investigateur en aveugle, contrôlée par un produit actif, en groupes parallèles, menée selon un protocole validé, et en soumettre les résultats.</p>	<p>T4 2027</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE POMMADE 10 mg/g

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Klisyri 10 mg/g pommade
tirbanibuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Propylène glycol
Monostéarate de glycérol 40-55

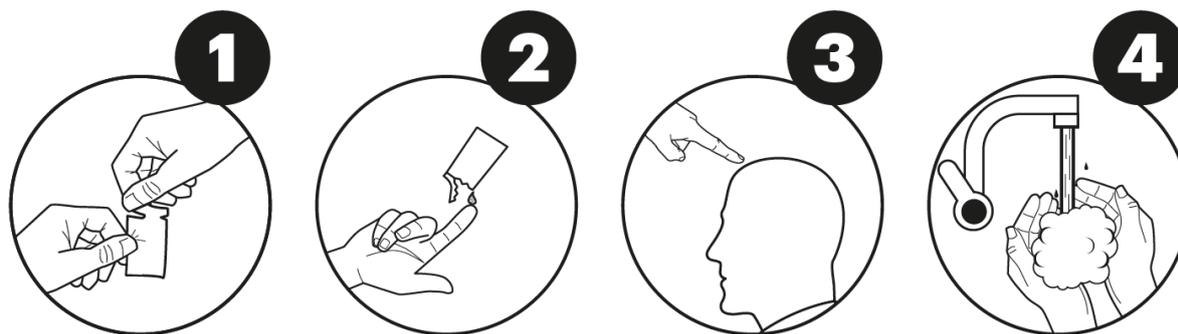
4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade
5 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée
Lire la notice avant utilisation.
À usage unique. Jeter le sachet après utilisation.

À imprimer à l'intérieur du couvercle du carton :



Ouvrez le sachet
Pressez un peu de pommade sur le bout de votre doigt
Appliquez la pommade sur la zone affectée
Lavez-vous les mains
Voir la notice pour plus d'informations.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1558/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

klisyri

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Klisyri 10 mg/g pommade
tirbanibuline
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Klisyri 10 mg/g pommade tirbanibuline

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Klisyri et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Klisyri ?
3. Comment utiliser Klisyri ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Klisyri ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Klisyri et dans quels cas est-il utilisé

Klisyri contient la substance active tirbanibuline. Il est utilisé pour le traitement de la kératose actinique légère chez l'adulte. La kératose actinique est une zone de peau rugueuse qui s'est développée chez des personnes ayant été trop fortement exposées au soleil pendant une longue période. Klisyri ne doit être utilisé que dans le traitement de la kératose actinique plate sur le visage et le cuir chevelu.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Klisyri

N'utilisez jamais Klisyri

- si vous êtes allergique à la tirbanibuline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Klisyri.

- N'utilisez pas Klisyri tant que la zone à traiter n'est pas guérie après un traitement médicamenteux, une procédure ou un traitement chirurgical antérieur(e). Ne pas appliquer Klisyri sur des plaies ouvertes ou une peau lésée.
- Lavez-vous les mains si vous touchez la zone où vous avez appliqué la pommade.
- Ne mettez pas Klisyri dans vos yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincez-les abondamment avec de l'eau, consultez un médecin dès que possible et prenez cette notice avec vous.
- N'appliquez pas la pommade par voie interne, à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres. En cas de contact accidentel de la pommade avec l'une de ces zones, lavez-la par rinçage avec de l'eau.

- N'avez pas ce médicament. Si vous avez accidentellement ce médicament, buvez beaucoup d'eau et consultez un médecin sans oublier de prendre cette notice avec vous.
- Si vous avez des problèmes de système immunitaire, prévenez votre médecin.
- Soyez vigilant pour détecter l'apparition de nouvelles plaques rouges squameuses, de plaies ouvertes et d'excroissances surélevées ou verruqueuses autour de la zone de traitement. Si vous observez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Après avoir utilisé Klisyri, évitez les activités qui pourraient causer une transpiration excessive et évitez autant que possible l'exposition au soleil (y compris les lampes solaires et les cabines de bronzage). À l'extérieur, portez des vêtements de protection et un chapeau.
- Ne couvrez pas la zone traitée avec des bandages après avoir utilisé Klisyri.
- N'appliquez pas une quantité de pommade supérieure à celle recommandée par le médecin.
- N'appliquez pas la pommade plus d'une fois par jour.
- Ne laissez pas d'autres personnes ou animaux de compagnie toucher la zone traitée pendant environ 8 heures après l'application de la pommade. Si la zone traitée est touchée, la zone de contact de la personne ou de l'animal doit être lavée.
- Contactez votre médecin si vous présentez des réactions cutanées à ce médicament dans la zone traitée qui s'aggravent (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et adolescents de moins de 18 ans, car ils n'ont pas de kératose actinique.

Autres médicaments et Klisyri

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Si vous avez déjà utilisé Klisyri ou des médicaments similaires, prévenez votre médecin avant de commencer le traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Klisyri ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Klisyri contient du propylène glycol

Le propylène glycol peut causer une irritation cutanée.

3. Comment utiliser Klisyri

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

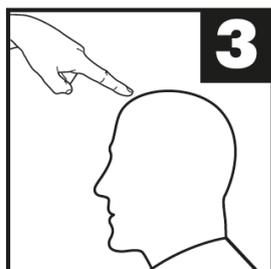
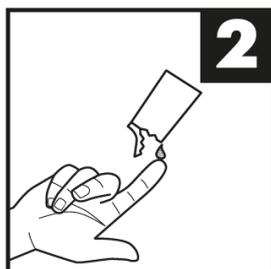
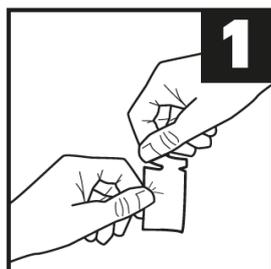
Ce médicament est conçu pour traiter une zone ne dépassant pas 25 cm² pendant une durée de 5 jours. Si la zone traitée ne montre pas de guérison complète environ 8 semaines après le début du cycle de traitement ou si de nouvelles lésions se développent dans la zone de traitement, le traitement doit être réévalué par votre médecin et d'autres traitements doivent être envisagés.

Appliquez une fine couche de Klisyri sur la zone affectée du visage ou du cuir chevelu une fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Un sachet contient suffisamment de pommade pour couvrir la zone de traitement. Ne conservez pas le sachet ouvert pour une utilisation ultérieure, même s'il reste encore de la pommade.

Instructions d'application :

1. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau avant d'appliquer la pommade.

2. Lavez la zone affectée avec un savon doux et de l'eau, puis séchez-la doucement.
3. Ouvrez un nouveau sachet chaque fois que vous appliquez ce médicament.
4. Ouvrez le sachet le long des perforations (Figure 1).
5. Pressez un peu de pommade sur le bout de votre doigt (Figure 2).
6. Appliquez une fine couche de pommade uniformément sur toute la zone affectée (Figure 3).
7. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau immédiatement après avoir appliqué la pommade (Figure 4).
8. Ne lavez pas et ne touchez pas la zone traitée pendant environ 8 heures. Passé ce délai, vous pouvez laver la zone traitée avec un savon doux et de l'eau.
9. Ne couvrez pas la zone traitée avec des bandages après avoir appliqué Klisyri.
10. Répétez les étapes ci-dessus chaque jour de traitement à environ la même heure de la journée.



Si vous avez utilisé plus de Klisyri que vous n'auriez dû

Lavez la zone traitée avec un savon doux et de l'eau. Veuillez contacter votre médecin ou pharmacien si vous présentez des réactions cutanées sévères.

Si vous oubliez d'utiliser Klisyri

Si vous oubliez une dose, appliquez la pommade dès que vous vous en souvenez, puis continuez l'administration selon le calendrier habituel. N'appliquez pas la pommade plus d'une fois par jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Après avoir utilisé ce médicament, vous pouvez ressentir des effets indésirables sur la peau à l'endroit où vous appliquez la pommade. Ces effets indésirables peuvent s'aggraver jusqu'à 8 jours après le début du traitement et disparaissent généralement dans les 2 à 3 semaines suivant la fin du traitement. Contactez votre médecin si ces effets indésirables s'aggravent.

Effets indésirables les plus fréquents dans la zone traitée :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- rougeur (érythème)
- peau qui pèle (desquamation)
- croûtes
- gonflement
- perte de la couche supérieure de la peau (érosion, ulcère)

Autres effets indésirables éventuels dans la zone traitée :

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur (sensibilité, picotements ou sensation de brûlure)

- démangeaisons (prurit)
- cloques (vésicules, pustules)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Klisyri

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À usage unique seulement. Ne réutilisez pas les sachets une fois ouverts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Klisyri

- La substance active est la tirbanibuline. Chaque sachet contient 2,5 mg de tirbanibuline dans 250 mg de pommade. Chaque gramme de pommade contient 10 mg de tirbanibuline.
- Les autres composants sont le propylène glycol et le monostéarate de glycérol 40-55.

Comment se présente Klisyri et contenu de l'emballage extérieur

Chaque sachet de Klisyri contient 250 mg de pommade blanche à blanc cassé.

Chaque boîte contient 5 sachets en polyéthylène/feuille d'aluminium.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

**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/ Eesti/ Ελλάδα/ España/ Hrvatska/
Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/
Malta/ România/ Slovenija**
Almirall, S.A.
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

Česká republika/Slovenská republika
Almirall s.r.o
Tel: +420 739 686 638

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

Nederland
Almirall B.V.
Tel: +31 (0) 30 711 15 10

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

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

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

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

Ireland
Almirall, S. A.
Tel: +353 1800 849322

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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