

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

Jaypirca 50 mg comprimés pelliculés
Jaypirca 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jaypirca 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de pirtobrutinib.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 38 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Jaypirca 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de pirtobrutinib.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 77 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Jaypirca 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé bleu, en forme de triangle arrondi de 9 x 9 mm, gravé avec l'inscription « Lilly 50 » sur une face et « 6902 » sur l'autre face.

Jaypirca 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé bleu, rond de 10 mm, gravé avec l'inscription « Lilly 100 » sur une face et « 7026 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jaypirca en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Jaypirca doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de pirtobrutinib est de 200 mg une fois par jour.

L'administration de Jaypirca doit être interrompue jusqu'au retour à un grade 1 ou au niveau de base lorsque le patient présente l'évènement indésirable suivant :

- Neutropénie de grade 3 avec fièvre et/ou infection
- Neutropénie de grade 4 d'une durée ≥ 7 jours
- Thrombocytopénie de grade 3 avec saignement
- Thrombocytopénie de grade 4
- Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4

La lymphocytose asymptomatique n'est pas considérée comme un effet indésirable, et les patients qui présentent cet évènement peuvent continuer à prendre Jaypirca.

Dans l'étude clinique, les effets indésirables observés chez un nombre limité de patients ont été pris en charge par une réduction de la dose (voir rubrique 5.1).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Dose oubliée

Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis qu'un patient a oublié de prendre une dose, le patient doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure prévue ; le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire mais poursuivre le traitement avec la prochaine dose prévue.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Il n'existe pas de données chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jaypirca chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Jaypirca est à prendre par voie orale.

Le comprimé doit être avalé en entier avec un verre d'eau pour assurer une action constante (les patients ne doivent pas mâcher, écraser ou couper les comprimés avant de les avaler) et peut être pris avec ou sans nourriture. Les patients doivent prendre la dose approximativement à la même heure chaque jour.

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

Infections

Des infections graves, y compris d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par Jaypirca. Les infections de grade 3 ou supérieur les plus fréquemment rapportées étaient pneumonie, pneumonie à COVID-19, COVID-19 et septicémie. Un traitement antimicrobien prophylactique doit être envisagé chez les patients qui présentent un risque accru d'infections opportunistes. Selon le grade de l'infection et selon qu'elle s'accompagne ou non d'une neutropénie, l'interruption du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Hémorragie

Des saignements, y compris d'issue fatale, sont survenus chez des patients traités par Jaypirca, avec ou sans thrombocytopénie. Des saignements majeurs de grade 3 ou supérieur, y compris des saignements gastro-intestinaux et des hémorragies intracrâniennes, ont été observés. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe et symptôme de saignement. Les patients sous anticoagulants ou agents antiplaquettaires peuvent présenter un risque accru d'hémorragie. Les risques et les bénéfices d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire doivent être évalués lorsqu'il est co-administré avec Jaypirca ; envisager une surveillance supplémentaire des signes de saignement. L'utilisation de Jaypirca n'a pas été étudiée avec la warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K. Une interruption du traitement peut être nécessaire pour les saignements de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2).

Le rapport bénéfice-risque d'un arrêt du traitement par Jaypirca pendant 3 à 5 jours avant et après une intervention chirurgicale doit être évalué en fonction du type d'intervention et du risque de saignement.

Cytopénies

Des cytopénies de grade 3 ou 4, y compris des cas de neutropénie, d'anémie et de thrombocytopénie, sont survenues chez des patients traités par Jaypirca. La numération formule sanguine complète doit être surveillée chez les patients au cours du traitement selon les indications cliniques. Selon le grade de la cytopénie, une interruption du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Fibrillation/flutter auriculaires

Une fibrillation auriculaire et un flutter auriculaire ont été observés chez des patients traités par Jaypirca, en particulier chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire et/ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires. Les signes et les symptômes de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire doivent être surveillés ; effectuer un électrocardiogramme selon les indications cliniques. Selon le grade de fibrillation auriculaire/flutter auriculaire, une interruption du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Seconds cancers primitifs

Des seconds cancers primitifs sont survenus fréquemment chez des patients traités par Jaypirca, les types les plus fréquents étant des cancers cutanés non-mélanomateux. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de cancers cutanés et il doit leur être conseillé de se protéger de l'exposition du soleil.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rarement rapporté au cours du traitement par Jaypirca. Les patients présentant un risque important de SLT sont ceux présentant une charge tumorale élevée avant le début du traitement. Les patients doivent être évalués afin de déterminer s'ils présentent un risque éventuel de SLT et faire l'objet d'une surveillance étroite selon les indications cliniques.

Contraception des femmes en âge de procréer et des hommes

D'après les données obtenues chez l'animal et la génotoxicité du pirtobrutinib, (voir rubrique 5.3), le pirtobrutinib peut avoir des effets délétères sur le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 semaines après la dernière dose de Jaypirca. Il est conseillé aux hommes d'utiliser une méthode de contraception efficace et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose de Jaypirca (voir rubrique 4.6).

Lactose

Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose quotidienne de 200 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le pirtobrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, l'UGT1A8 et l'UGT1A9.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du pirtobrutinib

Inhibiteurs du CYP3A

Dans une étude clinique, l'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté l'ASC du pirtobrutinib de 48 % et n'a pas modifié la C_{max} du pirtobrutinib. Cette augmentation de l'exposition au pirtobrutinib n'est pas cliniquement significative. Par conséquent, aucune adaptation posologique de Jaypirca n'est nécessaire avec les inhibiteurs du CYP3A.

Inducteurs du CYP3A

Dans une étude clinique, la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A, a diminué l'ASC et la C_{max} du pirtobrutinib de 71 % et 42 %, respectivement. Même si cette diminution de l'exposition au pirtobrutinib ne semble pas être cliniquement significative, les inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) doivent être évités si possible.

Co-administration avec des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du pirtobrutinib n'a été observée lors de l'administration concomitante avec l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons.

Effets du pirtobrutinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments (augmentation de la concentration plasmatique)

Substrats du CYP2C8

Le pirtobrutinib est un inhibiteur modéré du CYP2C8. Le pirtobrutinib a augmenté l'ASC et la C_{max} du répaglinide (un substrat du CYP2C8) de 130 % et 98 %, respectivement. Par conséquent, étant donné que le pirtobrutinib est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du

CYP2C8, il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante avec des substrats du CYP2C8 (par exemple, répaglinide, dasabuvir, sélexipag, rosiglitazone, pioglitazone et montélu kast).

Substrats de la BCRP

Le pirtobrutinib est un inhibiteur modéré de la BCRP. Le pirtobrutinib a augmenté l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine (un substrat de la BCRP) de 140 % et 146 %, respectivement. Par conséquent, étant donné que le pirtobrutinib est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP, il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante avec des substrats de la BCRP (par exemple, rosuvastatine). Si l'administration concomitante avec des substrats de la BCRP à index thérapeutique étroit (par exemple, méthotrexate à forte dose, mitoxantrone) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être envisagée.

Substrats de la P-gp

Le pirtobrutinib est un inhibiteur faible de la P-gp. Le pirtobrutinib a augmenté l'ASC et la C_{max} de la digoxine (un substrat de la P-gp) de 35 % et 55 %, respectivement. Par conséquent, le pirtobrutinib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp. Si l'administration concomitante avec des substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit (par exemple, dabigatran étexilate et digoxine) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être envisagée.

Substrats du CYP2C19

Le pirtobrutinib est un inhibiteur faible du CYP2C19. Le pirtobrutinib a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'oméprazole (un substrat du CYP2C19) de 56 % et 49 %, respectivement. Par conséquent, le pirtobrutinib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19. Si l'administration concomitante avec des substrats du CYP2C19 à index thérapeutique étroit (par exemple, phénobarbital et méphénytoïne) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être envisagée.

Substrats du CYP3A

Le pirtobrutinib est un inhibiteur faible du CYP3A. Le pirtobrutinib a augmenté l'ASC et la C_{max} du midazolam administré par voie orale (un substrat sensible du CYP3A) de 70 % et 58 %, respectivement. Le pirtobrutinib n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au midazolam administré par voie intraveineuse. Par conséquent, le pirtobrutinib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A. Si l'administration concomitante avec des substrats du CYP3A à index thérapeutique étroit (par exemple, alfentanil, midazolam, tacrolimus) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être envisagée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/ Contraception des hommes et des femmes

D'après les données obtenues chez l'animal et la génotoxicité du pirtobrutinib, (voir rubrique 5.3), le pirtobrutinib peut avoir des effets délétères sur le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 semaines après la dernière dose de Jaypirca. Il est conseillé aux hommes d'utiliser une méthode de contraception efficace et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose de Jaypirca (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Jaypirca chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Jaypirca ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le pirtobrutinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Jaypirca et pendant une semaine après la dernière dose de Jaypirca.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant l'effet du pirtobrutinib sur la fertilité humaine.

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

Jaypirca a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, un étourdissement et une asthénie ont été rapportés chez certains patients pendant le traitement par Jaypirca. Ces effets doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, sont les suivants : fatigue (26,3 %), neutropénie (22,8 %), diarrhée (22,1 %) et contusion (19,0 %).

Les effets indésirables sévères (Grade ≥ 3) les plus fréquents sont les suivants : neutropénie (19,7 %), anémie (7,9 %) et thrombocytopenie (6,6 %).

La fréquence des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables est de 1,2 % et la fréquence des réductions de la dose en raison d'effets indésirables est de 3,3 %.

Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez plus de 2 patients) ayant entraîné une réduction de la dose sont les suivants : neutropénie (1,8 %), fatigue (0,4 %), thrombocytopenie (0,3 %), anémie (0,3 %) et éruption cutanée (0,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez plus de 2 patients) ayant entraîné l'arrêt du traitement sont neutropénie (0,4 %) et pneumonie (0,3 %).

Des effets indésirables graves associés à Jaypirca sont survenus chez 11,3 % des patients et les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patients) ont été pneumonie (4,7 %), neutropénie (2,2 %), anémie (1,7 %) et infection des voies urinaires (1,0 %).

Des effets indésirables d'issue fatale ont été observés chez 0,3 % des patients (2 patients) pour pneumonie et chez 0,1 % des patients (1 patient) pour hémorragie.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables (EI) associés à Jaypirca administré en monothérapie à partir des données de l'étude clinique. Les EI sont basés sur des données groupées de 583 patients traités par Jaypirca en monothérapie à la dose initiale de 200 mg une fois par jour sans augmentation de dose dans une étude clinique de phase 1/2. Les patients étaient traités pour un LCM, une leucémie lymphoïde chronique/lymphome à petits lymphocytes (CLL/SLL) et d'autres lymphomes non-Hodgkiniens (NHL). Les patients ont été exposés à Jaypirca pendant une durée médiane de 8 mois. Les EI sont répertoriés ci-dessous selon la classe de Système d'Organes MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies par la convention 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 ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les EI sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : EI des patients traités par Jaypirca en monothérapie^a à la dose de 200 mg une fois par jour

Classe de Système d'Organes (MedDRA)	EI	Catégorie de fréquence (%) (Tous grades)	Grade ≥ 3 ^c (%)
Infections et infestations	Pneumonie	Fréquent (8,2)	5,1
	Infection des voies urinaires	Fréquent (6,9)	0,7
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent (5,0)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^b	Très fréquent (22,1)	19,2
	Thrombocytopénie ^b	Très fréquent (12,9)	7,0
	Anémie ^b	Très fréquent (14,4)	8,2
	Lymphocytose ^b	Fréquent (5,1)	3,1
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent (9,8)	0,3
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire	Fréquent (2,7)	1,0
Affections vasculaires	Hémorragie ^b	Très fréquent (16,8)	2,4
	Hématurie	Fréquent (3,1)	0,0
	Épistaxis	Fréquent (3,8)	0,2
	Hématome	Fréquent (1,9)	0,2
	Ecchymose	Très fréquent (21,8)	
	Contusion	Très fréquent (18,2)	
	Pétéchies	Fréquent (4,6)	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent (19,9)	0,9
	Douleur abdominale	Très fréquent (10,3)	1,0
	Nausée	Très fréquent (14,1)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^b	Très fréquent (11,7)	0,3
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent (12,2)	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent (23,7)	1,2

^a Les fréquences sont dérivées de l'exposition à Jaypirca chez des patients atteints de tumeurs malignes à cellules B

^b Comprend plusieurs termes d'effets indésirables

^c Attribution d'un grade de sévérité selon les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national américain du cancer (NCI CTCAE), version 5.0

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

Aucune dose maximale tolérée n'a été atteinte dans l'étude de phase 1 au cours de laquelle les patients ont reçu des doses répétées allant jusqu'à 300 mg une fois par jour. Dans des études chez des

volontaires sains, aucune toxicité liée à la dose n'a été observée lorsqu'une dose unique maximale de 900 mg a été administrée. Les signes et symptômes d'un surdosage en pirtobrutinib n'ont pas été établis et il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage en pirtobrutinib. Les patients qui présentent un surdosage doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le pirtobrutinib est un inhibiteur non covalent réversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une protéine de signalisation des voies du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. Dans les cellules B, la signalisation induite par la BTK entraîne l'activation des voies nécessaires à la prolifération, à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B. Le pirtobrutinib se lie à la BTK de type sauvage ainsi qu'à la BTK porteuse de mutations C481, ce qui entraîne une inhibition de l'activité kinase de la BTK.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

L'effet d'une dose unique de 900 mg de pirtobrutinib sur l'intervalle QT corrigé (QTc) a été évalué dans une étude versus placebo et témoins positifs chez 30 sujets sains. La dose choisie est équivalente à une concentration approximativement 2 fois supérieure aux concentrations atteintes à l'état d'équilibre à la posologie recommandée de 200 mg une fois par jour. Le pirtobrutinib n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la modification de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque en utilisant l'intervalle de la formule de Fridericia (QTcF) (c'est-à-dire > 10 ms) et il n'a été observé aucune relation entre l'exposition au pirtobrutinib et la modification de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Jaypirca a été évaluée chez des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) dans une étude clinique multicentrique de phase 1/2, en ouvert, à un seul bras : Étude 18001 (BRUIN). L'étude comprenait deux parties : une phase 1 d'escalade de dose, au cours de laquelle la dose de pirtobrutinib en monothérapie de 25 mg à 300 mg une fois par jour a été étudiée et une phase 2 d'expansion de dose. L'objectif principal de la partie phase 1 était de déterminer la dose de pirtobrutinib recommandée pour la phase 2, qui s'est avérée être de 200 mg une fois par jour, la dose maximale tolérée n'ayant pas été établie. L'objectif principal de la phase 2 était d'évaluer l'activité anti-tumorale de pirtobrutinib d'après le taux de réponse globale tel qu'évalué par un Comité de revue indépendant. Les patients ont reçu Jaypirca par voie orale quotidiennement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

L'étude 18001 a inclus et traité un total de 164 patients avec un diagnostic de LCM et l'analyse primaire (PAS) pour l'évaluation de l'efficacité était basée sur les 90 premiers patients atteints de LCM inclus dans l'étude, qui ne présentaient aucune atteinte connue du système nerveux central (SNC), avaient été précédemment traités par un inhibiteur de BTK, avaient reçu une ou plusieurs doses de Jaypirca et dont au moins 1 site de la maladie était évaluable par radiographie. L'âge médian était de 70 ans (intervalle : 46 à 87 ans), 80 % étaient des hommes, 84,4 % étaient blancs, 67,8 % avaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 et 31,1 % avaient un indice de performance ECOG de 1. Les patients avaient un nombre médian de 3 lignes de traitement antérieures (intervalle : 1 à 8), et le motif d'arrêt du dernier traitement par inhibiteur de BTK était une progression chez 81,1 % des patients et une intolérance chez 13,3 % des patients.

95,6 % des patients avaient précédemment reçu un traitement anti-CD20, 87,8 % une chimiothérapie, 18,9 % une autogreffe de cellules souches, 4,4 % une allogreffe de cellules souches, 15,6 % un inhibiteur de BCL2 et 4,4 % un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). 38,9 % des patients présentaient une atteinte extra-ganglionnaire et 26,7 % avaient une masse tumorale supérieure ou égale à 5 cm. Le score de risque selon le sMIPI (simplified MCL International Prognostic Index) était faible chez 22,2 %, intermédiaire chez 55,6 % et élevé chez 22,2 % des patients.

Sur les 164 patients atteints de LCM inclus dans l'Etude 18001, 9 patients ont eu une réduction de dose, dont 6 patients répondeurs qui ont pu poursuivre le traitement et maintenir une réponse durable après des réductions de dose à 150 mg par jour (3), 100 mg par jour (2) et 50 mg par jour (1).

L'efficacité de Jaypirca était basée sur l'évaluation de la réponse à l'aide des critères de Lugano 2014 pour le lymphome malin. Les résultats d'efficacité pour les patients ayant précédemment reçu au moins un inhibiteur de BTK et inclus dans l'analyse primaire sont résumés dans le Tableau 2. Pour les 90 patients de l'analyse primaire, 79 ont reçu au moins 1 dose de 200 mg une fois par jour. Sur ces 79 patients, 77 ont commencé à 200 mg par jour, 1 dose a été augmentée à partir d'une dose plus faible et 1 dose a été réduite à partir d'une dose plus élevée. La durée médiane de traitement était de 5,24 mois (intervalle : 0,2 à 39,6 mois). Parmi les 51 répondeurs, le délai médian de réponse était de 1,84 mois (intervalle : 1,0 à 7,5 mois).

Bien que les analyses en sous-groupes ne représentent qu'un nombre limité de patients, des résultats d'efficacité cliniquement significatifs ont été observés dans d'importants sous-groupes, y compris chez des patients ayant interrompu un traitement antérieur par inhibiteur de BTK en raison d'une intolérance ou d'une progression et indépendamment du nombre et du type de traitements antérieurs.

Tableau 2 : Résumé des données d'efficacité de l'étude 18001 pour les patients atteints de LCM ayant précédemment reçu au moins un inhibiteur de BTK

	Pirtobrutinib N=90
Taux de réponse objective (Réponse complète + Réponse partielle)	
Taux – pourcentage (IC à 95 %)	56,7 (45,8, 67,1)
RC – pourcentage	18,9
RP – pourcentage	37,8
Durée de la réponse	
Médiane - mois (IC à 95 %)	17,61 (7,29, 27,24)

Abréviations : IC = intervalle de confiance, NE = non estimable, RC = réponse complète, RP = réponse partielle.

Données à la date du : 29 Juillet 2022. La durée médiane du suivi pour la durée de la réponse était de 12,68 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Jaypirca dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les tumeurs malignes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du pirtobrutinib a été caractérisée chez des sujets sains et chez des patients ayant un cancer. Les doses allaient de 25 mg à 300 mg une fois par jour (0,125 à 1,5 fois la dose recommandée de 200 mg une fois par jour), jusqu'à des doses uniques de 900 mg. Les augmentations de l'exposition plasmatique étaient approximativement proportionnelles à la dose. L'état d'équilibre a été atteint dans les 5 jours suivant l'administration une fois par jour, et chez les patients ayant un cancer, le rapport d'accumulation moyen [coefficient de variation (CV %)] après l'administration de 200 mg une fois par jour était de 1,63 (26,7 %) sur la base de l'ASC. Trois facteurs liés aux patients ont été attribués aux modifications de la pharmacocinétique du pirtobrutinib : le poids corporel, l'albumine sérique et le DFGe absolu. Une augmentation du poids corporel de 70 kg à 120 kg est prédictive d'une augmentation de la clairance du pirtobrutinib de 24 % ; une diminution du DFGe absolu de 90 mL/min à 30 mL/min devrait réduire la clairance du pirtobrutinib de 16 % ; et une diminution de l'albumine sérique de 40 g/L à 30 g/L devrait augmenter la clairance du pirtobrutinib de 21 %. Il est peu probable que ces facteurs seuls entraînent des modifications significatives de la pharmacocinétique du pirtobrutinib et aucun ajustement posologique n'est recommandé.

L'ASC et la C_{max} moyennes (CV %) à l'état d'équilibre étaient de 91 100 h*ng/mL (41 %) et de 6 480 ng/mL (26 %), respectivement, à la posologie recommandée de 200 mg une fois par jour chez les patients ayant un cancer.

À la posologie recommandée, le pirtobrutinib atteint des expositions pharmacocinétiques qui peuvent dépasser la valeur BTK IC_{96} minimale et par conséquent, assurer une inhibition tonique de la cible BTK pendant toute la période d'administration d'une dose une fois par jour, indépendamment du taux intrinsèque de renouvellement de BTK.

Absorption

La biodisponibilité absolue du pirtobrutinib après une dose orale unique de 200 mg est de 85,5 % chez les sujets sains. Le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est d'environ 2 heures à la fois chez les patients ayant un cancer et les sujets sains. L'absorption n'est pas pH-dépendante.

Effet des aliments

La prise d'un repas riche en matières grasses et à forte teneur en calories par des sujets sains a diminué de 23 % la C_{max} du pirtobrutinib et a retardé le t_{max} de 1 heure. Aucun effet n'a été observé sur l'ASC du pirtobrutinib. Le pirtobrutinib peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Le volume de distribution apparent central moyen du pirtobrutinib est de 29,0 L chez les patients ayant un cancer. La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 % et s'est avérée indépendante de la concentration entre 0,5 et 50 μ M. Dans le plasma de sujets sains et de sujets ayant une insuffisance rénale sévère, la liaison aux protéines était de 96 %. Le rapport moyen sang/plasma est de 0,79.

Biotransformation

Le métabolisme hépatique est la principale voie d'élimination du pirtobrutinib. Le pirtobrutinib est métabolisé en plusieurs métabolites inactifs par les CYP3A4, UGT1A8 et UGT1A9. Il n'a été observé aucun impact cliniquement significatif de la modulation du CYP3A sur les expositions au pirtobrutinib.

Le pirtobrutinib inhibe les CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4 *in vitro* et inhibe de manière minimale les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ou CYP2D6 à 60 μ M. Le pirtobrutinib *in vitro* induit les CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 et CYP2B6.

Le pirtobrutinib inhibe de manière minimale l'UGT1A1 *in vitro* avec une IC_{50} = 18 μ M.

Co-administration avec des substrats/inhibiteurs de transporteur

Des études *in vitro* ont indiqué que le pirtobrutinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP.

Le pirtobrutinib est un inhibiteur *in vitro* de la P-gp et de la BCRP. Le pirtobrutinib a affecté la pharmacocinétique de la digoxine, un substrat de la P-gp, et de la rosuvastatine, un substrat de la BCRP, dans les études cliniques (voir rubrique 4.5).

Élimination

La clairance apparente moyenne du pirtobrutinib est de 2,04 L/h avec une demi-vie d'environ 19 heures. Après l'administration d'une dose unique radiomarquée de 200 mg de pirtobrutinib à des sujets sains, 37 % de la dose a été excrétée dans les fèces (18 % sous forme inchangée) et 57 % dans l'urine (10 % sous forme inchangée).

Populations particulières

Âge, sexe, race et poids corporel

D'après une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant un cancer, l'âge (intervalle : 27-95 ans), la race, le sexe et le poids corporel (intervalle : 35,7-152,5 kg) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au pirtobrutinib.

Insuffisance rénale

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients ayant un cancer, de patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60 à < 90 mL/min) ou modérée (DFGe 30 à < 60 mL/min), la clairance du pirtobrutinib était inférieure de 16 % à 27 % par rapport à la clairance chez les patients ayant une fonction rénale normale, entraînant une exposition attendue de l'ASC = 94 100 ng*h/mL et de la C_{max} = 6 680 ng/mL chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (16-19 % supérieure par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale) et de l'ASC = 108 000 ng*h/mL et C_{max} = 7 360 ng/mL chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (28 à 36 % supérieure par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale).

Dans une étude de pharmacologie clinique portant sur des volontaires par ailleurs sains, la clairance apparente était inférieure de 35 % chez quatre participants présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe 15 à < 30 mL/min) par rapport à huit participants ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min), résultant en des expositions d'ASC_{0-inf} = 115 000 ng*h/mL et C_{max} = 2 980 ng/mL (respectivement 62 % supérieure et 7% inférieure, par rapport à une fonction rénale normale).

Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Il n'a été observé aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du pirtobrutinib quel que soit le degré d'insuffisance hépatique (selon Child-Pugh A, B et C ou tout taux de bilirubine totale et tout taux d'ASAT). Dans une étude consacrée à l'insuffisance hépatique, l'ASC et la C_{max} moyennes du pirtobrutinib étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et les sujets présentant une fonction hépatique normale. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), l'ASC était inférieure de 15 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale et la C_{max} était similaire. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), l'ASC du pirtobrutinib était inférieure de 21 % et la C_{max} moyenne était inférieure de 24 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. En règle générale, la fraction libre (non liée) du pirtobrutinib chez les sujets a augmenté au fur et à mesure de l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique. C'est pourquoi, après correction des paramètres d'exposition pharmacocinétique du pirtobrutinib en fonction de la fraction libre, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres d'exposition

pharmacocinétique du pirtobrutinib non lié (ASC_u et C_{max, u}) entre les sujets présentant une insuffisance hépatique quel que soit le degré et ceux présentant une fonction hépatique normale.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le pirtobrutinib chez les patients âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études à doses répétées une diminution de la réponse anticorps dépendante des lymphocytes T chez le rat (à une exposition 0,69 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 200 mg d'après l'ASC) et des lésions cornéennes minimales à légères chez le chien (à une exposition 0,42 fois supérieure à l'exposition humaine) ont été observées.

Génotoxicité/Cancérogénicité

Le pirtobrutinib s'est révélé non mutagène dans un test de mutagénicité sur bactéries (Ames). Le pirtobrutinib s'est révélé aneugène dans deux tests des micronoyaux *in vitro* utilisant des lymphocytes du sang périphérique humain. Le pirtobrutinib n'a eu aucun effet dans un test des micronoyaux *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de rat à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (dose unique), soit une exposition environ 11 fois plus élevée (considérant une valeur C_{max} non liée chez les animaux femelles) que l'exposition humaine à 200 mg.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le pirtobrutinib.

Embryotoxicité/Tératogénicité

Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration de pirtobrutinib à des rates gravides pendant l'organogenèse a entraîné une diminution du poids foetal, une mortalité embryofœtale et des malformations fœtales à des expositions maternelles 3,0 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée de 200 mg d'après l'ASC.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de fertilité n'a été conduite avec le pirtobrutinib. Dans des études de toxicité à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 3 mois, le pirtobrutinib n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles à des expositions 0,69 fois et 0,42 fois supérieures à l'exposition humaine respectivement chez les rats et les chiens, à la dose recommandée de 200 mg d'après l'ASC. Le pirtobrutinib n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs féminins à des expositions 4,0 fois et 0,42 fois supérieures à l'exposition humaine respectivement chez les rats et les chiens.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Succinate d'acétate d'hypromellose

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale hydratée

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane
Triacétine
Carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Jaypirca 50 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées en polyvinylchloride/polychlorotrifluoroéthylène scellées avec une feuille d'aluminium dans des boîtes de 28, 30 ou 84 comprimés pelliculés.

Jaypirca 100 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées en polyvinylchloride/polychlorotrifluoroéthylène scellées avec une feuille d'aluminium dans des boîtes de 28, 30, 56, 60, 84 ou 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/23/1738/001
EU/1/23/1738/002
EU/1/23/1738/003
EU/1/23/1738/004
EU/1/23/1738/005
EU/1/23/1738/006
EU/1/23/1738/007
EU/1/23/1738/008
EU/1/23/1738/009

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

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 RESPONSABLE 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madrid
Espagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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 l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

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.

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.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du pirtobrutinib dans le traitement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM), le rapport d'étude clinique de l'étude de phase 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN LCM-321) comparant le pirtobrutinib à l'inhibiteur de BTK choisi par l'investigateur chez des patients atteints d'un LCM précédemment traité, naïfs d'inhibiteur de BTK doit être soumis d'ici	31 décembre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 50 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jaypirca 50 mg comprimés pelliculés
pirtobrutinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de pirtobrutinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/23/1738/001 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/002 (30 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/003 (84 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jaypirca 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRE 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 PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS PELLICULÉS À 50 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jaypirca 50 mg comprimés
pirtobrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jaypirca 100 mg comprimés pelliculés
pirtobrutinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de pirtobrutinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht,
Pays-Bas.

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

EU/1/23/1738/004 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/005 (30 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/006 (56 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/007 (60 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/008 (84 comprimés pelliculés)
EU/1/23/1738/009 (168 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jaypirca 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRE 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 PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jaypirca 100 mg comprimés
pirtobrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Jaypirca 50 mg comprimés pelliculés Jaypirca 100 mg comprimés pelliculés pirtobrutinib

▼ 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 de prendre 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Jaypirca et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jaypirca
3. Comment prendre Jaypirca
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Jaypirca
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Jaypirca est un médicament anticancéreux contenant la substance active pirtobrutinib. Il appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Il est utilisé seul (en monothérapie) pour traiter le lymphome à cellules du manteau (LCM) chez les patients adultes ayant déjà été traités avec un autre inhibiteur de BTK. Le LCM est un cancer agressif (évoluant rapidement) d'un type de globules blancs appelés cellules B. Les cellules B font partie du système immunitaire (les défenses naturelles du corps). Ce médicament est utilisé lorsque le cancer est réapparu (rechute), ou lorsque le traitement n'a pas fonctionné (réfractaire).

Comment agit Jaypirca

Dans le LCM, Jaypirca agit en bloquant la BTK, une protéine du corps qui aide les cellules cancéreuses à croître et survivre. En bloquant la BTK, Jaypirca aide à tuer ces cellules et réduire leur nombre, ce qui peut permettre de ralentir l'aggravation du cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jaypirca

Ne prenez jamais Jaypirca

- Si vous êtes allergique au pirtobrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Jaypirca:

- Si vous avez une infection ou si vous présentez un risque accru de développer une infection opportuniste (infections observées chez les patients dont le système immunitaire est affaibli). Votre médecin peut vous donner des médicaments pour traiter ou prévenir les infections.
- Si vous avez ou si vous avez déjà eu des ecchymoses ou des saignements inhabituels ou si vous prenez des médicaments ou compléments qui peuvent augmenter le risque de saignement. Voir rubrique « Autres médicaments et Jaypirca » ci-dessous.
- Si vous avez récemment présenté une faible numération de globules rouges (anémie), de neutrophiles (un type de globules blancs qui luttent contre les infections) ou de plaquettes (éléments qui aident le sang à coaguler).
- Si vous avez eu récemment une intervention chirurgicale ou si vous en prévoyez une. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Jaypirca pendant une courte période (3 à 5 jours) avant et après votre intervention chirurgicale.
- Si vous avez ou si vous avez déjà eu un rythme cardiaque irrégulier ou si vous avez d'autres problèmes cardiaques et/ou vasculaires, tels qu'une hypertension artérielle, des antécédents de crise cardiaque ou de lésions valvulaires cardiaques.

Vous pouvez contracter des infections pendant le traitement par Jaypirca. Contactez votre médecin en cas de fièvre, frissons, faiblesse, confusion, courbatures, toux, symptômes de rhume ou de grippe, sensation de fatigue ou d'essoufflement, sensation de douleur ou de brûlure à la miction. Il pourrait s'agir de signes d'infection.

Informez votre médecin en cas de nouvelle lésion cutanée ou de tout changement d'aspect d'une zone de la peau, le traitement par Jaypirca pouvant augmenter votre risque de développer un cancer de la peau. Utilisez une protection solaire et faites régulièrement des examens de la peau.

Des concentrations inhabituelles de substances chimiques dans le sang causées par la dégradation rapide des cellules cancéreuses, appelées syndrome de lyse tumorale (SLT), ont été rapportées dans de rares cas au cours du traitement par Jaypirca. Ce syndrome peut entraîner des modifications de la fonction rénale, des anomalies du rythme cardiaque ou des crises d'épilepsie. Votre médecin ou un autre professionnel de santé peut effectuer des analyses de sang pour vérifier la présence du syndrome de lyse tumorale.

Votre médecin vous surveillera pour déceler les signes et les symptômes de saignement (voir rubrique 4) et vérifiera votre numération formule sanguine autant que nécessaire pendant le traitement.

Votre médecin peut surveiller votre rythme cardiaque pour détecter d'éventuelles irrégularités tout au long du traitement.

Enfants et adolescents

Jaypirca ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Jaypirca

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Jaypirca peut vous faire saigner plus facilement. En conséquence, vous devez informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent votre risque de saignement, notamment des médicaments tels que :

- l'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène et le naproxène,
- des anticoagulants comme la warfarine, l'héparine et d'autres médicaments pour traiter ou prévenir les caillots de sang,
- des compléments qui peuvent augmenter votre risque de saignement comme l'huile de poisson, la vitamine E ou les graines de lin.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Jaypirca.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car Jaypirca peut avoir un effet sur le bon fonctionnement de ces médicaments :

- Répaglinide, rosiglitazone ou pioglitazone (utilisés pour traiter le diabète)
- Dasabuvir (utilisé pour traiter l'hépatite C)
- Sélexipag (utilisé pour traiter un type d'élévation de la pression artérielle pulmonaire appelé hypertension artérielle pulmonaire)
- Rosuvastatine (une statine, un type de médicament pour traiter un taux de cholestérol élevé)
- Montélukast (utilisé pour traiter l'asthme)
- Digoxine (utilisée pour traiter les troubles cardiaques)
- Dabigatran étexilate (un anticoagulant, un type de médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang)
- Phénobarbital (un barbiturique, un type de médicament utilisé pour traiter les convulsions)
- Méphénytoïne, phénytoïne, et carbamazépine (un type de médicament utilisé pour traiter les convulsions)
- Midazolam (sédatif),
- Alfentanil (médicament utilisé pour l'anesthésie)
- Tacrolimus (utilisé pour prévenir le rejet de greffe et des affections de la peau)
- Rifampicine (antibiotique)
- Méthotrexate (médicament utilisé pour traiter d'autres cancers ou des affections du système immunitaire)
- Mitoxantrone (médicament utilisé pour traiter d'autres cancers)

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 ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Jaypirca ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 semaines après votre dernière dose de Jaypirca. Informez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte.

Si vous êtes un homme, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après votre dernière dose de Jaypirca.

N'allaites pas pendant le traitement par Jaypirca et pendant une semaine après votre dernière dose de Jaypirca. On ne sait pas si Jaypirca passe dans le lait maternel.

On ne sait pas si Jaypirca aura un effet sur la fertilité. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous envisagez d'avoir un bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Jaypirca a une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez être fatigué, avoir des étourdissements ou une sensation de faiblesse après avoir pris Jaypirca, ce qui peut avoir une incidence sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Jaypirca contient du lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Jaypirca contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose quotidienne de 200 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Jaypirca

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

La dose recommandée de Jaypirca est de 200 mg une fois par jour.

Si vous présentez certains effets indésirables pendant votre traitement par Jaypirca, votre médecin peut arrêter temporairement le traitement ou réduire votre dose.

Jaypirca doit être pris approximativement à la même heure tous les jours. Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans aliments. Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau. Ne mâchez pas, n'écrasez pas ou ne coupez pas les comprimés avant de les avaler pour être sûr de recevoir la bonne dose.

Si vous avez pris plus de Jaypirca que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Jaypirca que vous n'auriez dû, contactez un médecin ou allez à l'hôpital immédiatement pour connaître la conduite à tenir. Emportez les comprimés et cette notice. Un traitement médical peut être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Jaypirca

- Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose : Prenez immédiatement la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le jour suivant.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose : Ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le jour suivant.
- Ne prenez pas de dose double de Jaypirca pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Jaypirca si vous vomissez. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

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

Arrêtez de prendre Jaypirca et prévenez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée en relief accompagnée de démangeaisons, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge – vous pourriez avoir une réaction allergique au médicament.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- fièvre, frissons, sensation de faiblesse ou de confusion, toux, symptômes de rhume ou de grippe, essoufflement, sensation de douleur ou de brûlure à la miction ; il pourrait s'agir de signes d'infection. Ils peuvent inclure les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) d'une infection des poumons (pneumonie), du nez, des sinus ou de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures) ou des voies urinaires.
- Saignement, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10. Les signes peuvent inclure les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) de saignements de nez et d'accumulation de sang dans les tissus (hématome). D'autres signes de saignement peuvent être les suivants : une coloration rose ou brune des urines, la présence de sang dans les tissus qui

tapissent l'œil, des selles noires ou sanglantes, des saignements de gencives, des vomissements ou crachats de sang.

- Battements de cœur irréguliers, pouls faible ou irrégulier, étourdissements, essoufflement, gêne thoracique car ce sont des symptômes de troubles du rythme cardiaque (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des autres effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- fatigue (lassitude)
- faibles taux de neutrophiles (type de globules blancs qui combattent les infections ; neutropénie)
- selles fréquentes ou molles (diarrhée)
- ecchymoses
- contusion
- se sentir mal (nausées)
- faible nombre de globules rouges (anémie), ce qui peut être source de fatigue et pâleur de la peau
- douleurs articulaires (arthralgie)
- faible nombre de plaquettes sanguines (cellules qui aident le sang à coaguler ; thrombocytopénie)
- éruption cutanée
- douleur au ventre (abdominale)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- mal de tête
- lymphocytose (quantité de lymphocytes, un type de globules blancs, plus élevée que la normale dans le sang)
- petites taches de sang sous la peau (pétéchies)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à 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 Jaypirca

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 Jaypirca

La substance active est le pirtobrutinib. Chaque comprimé pelliculé contient 50 ou 100 mg de pirtobrutinib.

Les autres composants sont:

- Noyau du comprimé : succinate d'acétate d'hypromellose; cellulose microcristalline; lactose monohydraté (voir rubrique 2 "Jaypirca contient du lactose"); croscarmellose sodique (voir rubrique 2 "Jaypirca contient du sodium"); stéarate de magnésium; silice colloïdale hydratée.
- Pelliculage : hypromellose; dioxyde de titane; triacétine; carmin d'indigo (E132).

Comment se présente Jaypirca et contenu de l'emballage extérieur

Jaypirca 50 mg est un comprimé pelliculé (comprimé) bleu, en forme de triangle arrondi gravé avec l'inscription « Lilly 50 » sur une face et « 6902 » sur l'autre face. Il est disponible en plaquettes thermoformées de 28, 30 ou 84 comprimés pelliculés.

Jaypirca 100 mg est un comprimé bleu, rond gravé avec l'inscription « Lilly 100 » sur une face et « 7026 » sur l'autre face. Il est disponible en plaquettes thermoformées de 28, 30, 56, 60, 84 ou 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht,
Pays-Bas.

Fabricant

Lilly S.A.,
Avda. de la Industria 30,
28108 Alcobendas,
Madrid, Espagne.

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

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél. : +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārštāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.