RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

BT_1000x858px 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**

* 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).

Jaypirca en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la 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 les études cliniques, les évènements 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’une interruption 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 montélukast).

*Substrats de la BCRP*

Le pirtobrutinib est un inhibiteur modéré de la BCRP. Le pirtobrutinib a augmenté l’ASC et la Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 : neutropénie (27,7 %), fatigue (26,2 %), diarrhée (23,8 %), anémie (20,7 %), éruption cutanée (18,4 %) et contusion (17,8 %).

Les effets indésirables sévères (Grade ≥ 3) les plus fréquents sont les suivants : neutropénie (23,9 %), anémie (11,2 %), thrombocytopénie (9,7 %) et pneumonie (9,0 %).

La fréquence des arrêts de traitement en raison d’effets indésirables est de 4,2 % et la fréquence des réductions de la dose en raison d’effets indésirables est de 4,8 %.

Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez plus de 2 patients) ayant entraîné une réduction de la dose sont les suivants : neutropénie (2,5 %), éruption cutanée (0,6 %), diarrhée (0,4 %), fatigue (0,4 %) et thrombocytopénie (0,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez plus de 2 patients) ayant entraîné l'arrêt du traitement sont neutropénie (1,0 %), anémie (1,0 %), pneumonie (0,9 %), thrombocytopénie (0,7 %) et éruption cutanée (0,4 %).

Des effets indésirables graves associés à Jaypirca sont survenus chez 19,4 % des patients et les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patients) ont été pneumonie (8,0 %), neutropénie (3,2 %), anémie (2,6 %), fibrillation auriculaire/flutter auriculaire (1,3 %) et infection des voies urinaires (1,0 %).

Des effets indésirables d’issue fatale ont été observés chez 0,4 % des patients (3 patients) pour pneumonie, chez 0,3 % des patients (2 patients) pour hémorragie et chez 0,1 % des patients (1 patient) pour infection des voies urinaires.

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 690 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, et de patients traités par Jaypirca en monothérapie à la dose de 200 mg une fois par jour dans une étude de phase 3. 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 12 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 (1/10) ; fréquent (1/100, < 1/10) ; peu fréquent (1/1 000, < 1/100) ; rare (1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), 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 monothérapiea à la dose de 200 mg une fois par jour**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Classe de Système d’Organes (MedDRA)** | **EI** | **Catégorie de fréquence (%)**  **(Tous grades)** | **Grade  3c (%)** |
| Infections et infestations | Pneumonie | Très fréquent (13,8) | 9,0 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | Très fréquent (10,1) | 0,1 |
| Infection des voies urinaires | Fréquent (9,9) | 1,4 |
|  |  |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénieb | Très fréquent (27,7) | 23,9 |
| Anémieb | Très fréquent (20,7) | 11,2 |
| Thrombocytopénieb | Très fréquent (16,8) | 9,7 |
| Lymphocytoseb | Fréquent (6,4) | 3,9 |
| Affections du système nerveux | Céphalée | Très fréquent (12,6) | 0,7 |
| Affections cardiaques | Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire | Fréquent (3,8) | 1,7 |
| Affections vasculaires | Hémorragieb | Très fréquent (20,3) | 2,8 |
| Epistaxis | Fréquent (5,2) | 0 |
| Hématurie | Fréquent (4,5) | 0,1 |
|  |  |  |
| Hématome | Fréquent (1,7) | 0,1 |
| Hémorragie conjonctivale | Fréquent (1,7) | 0,1 |
| Ecchymoseb | Très fréquent (19,7) | 0,3 |
| Contusion | Très fréquent (17,8) | 0,1 |
| Pétéchies | Fréquent (5,7) | 0 |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée | Très fréquent (23,8) | 1,0 |
| Nausée | Très fréquent (16,7) | 0,4 |
| Douleur abdominale | Très fréquent (10,4) | 1,0 |
|  |  |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanéeb | Très fréquent (18,4) | 1,2 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie | Très fréquent (14,6) | 1,2 |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | Fatigue | Très fréquent (26,2) | 1,9 |
| Œdème périphérique | Très fréquent (11,6) | 0,3 |

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

**4.9 Surdosage**

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 : L01EL05

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

*Lymphome à cellules du manteau*

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 pertinents 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.

*Leucémie lymphoïde chronique*

L’efficacité de Jaypirca chez les patients atteints d’une LLC prétraitée par un inhibiteur de la BTK a été évaluée dans le cadre d’un essai randomisé, multicentrique, international, ouvert et contrôlé activement (BRUIN CLL-321, Étude 20020). L’essai a recruté 238 patients atteints de LLC/SLL qui avaient été précédemment traités par un inhibiteur de BTK. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit Jaypirca administré par voie orale une fois par jour à une dose de 200 mg jusqu’à la progression de la maladie ou l’apparition d’une toxicité inacceptable, soit au choix de l’investigateur :

* Idélalisib plus un produit à base de rituximab (IR) : Idélalisib 150 mg par voie orale deux fois par jour jusqu’à la progression de la maladie ou la survenue d’une toxicité inacceptable, en association avec 8 perfusions d’un produit à base de rituximab (375 mg/m2 par voie intraveineuse le jour 1 du cycle 1, suivi de 500 mg/m2 toutes les 2 semaines pour 4 doses puis toutes les 4 semaines pour 3 doses), pour un cycle d’une durée de 28 jours.
  + Bendamustine plus un produit à base de rituximab (BR) : Bendamustine 70 mg/m2 par voie intraveineuse (jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours), en association avec un produit à base de rituximab (375 mg/m2 par voie intraveineuse le jour 1 du cycle 1, puis 500 mg/m2 le jour 1 des cycles suivants), pendant un maximum de 6 cycles.

La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de délétion 17p (oui/non) et de la prise d’un traitement antérieur par vénétoclax (oui/non). Sur un total de 238 patients, 119 ont été assignés à Jaypirca en monothérapie, 82 à l’IR et 37 au BR. Après confirmation de la progression de la maladie, les patients randomisés dans le groupe IR ou BR avaient la possibilité de passer à Jaypirca en monothérapie. Les caractéristiques initiales étaient similaires entre les groupes de traitement. Dans l’ensemble, l’âge médian était de 67 ans (intervalle : 42 à 90 ans), 70 % étaient des hommes et 81 % étaient blancs. L’indice de performance ECOG de base était de 0 ou 1 chez 93 % des patients et 44 % des patients avaient une maladie de stade III ou IV selon la classification de Rai. Parmi les patients pour lesquels un test central était disponible, 57 % (101 sur 176 patients) présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53, 86 % (164 patients sur 190) avaient un IGHV non muté et 65 % (97 sur 149) avaient un caryotype complexe.

Les patients ont reçu un nombre médian de 3 lignes de traitement antérieures (intervalle : 1 à 13), 57 % ayant eu au moins 3 traitements antérieurs et 51 % ayant eu un traitement antérieur par inhibiteur de BCL2. Les inhibiteurs de la BTK les plus fréquemment administrés étaient l’ibrutinib (87 %), l’acalabrutinib (16 %) et le zanubrutinib (7 %). 70 % des patients ont arrêté le traitement par inhibiteur de BTK le plus récent en raison d’une maladie réfractaire ou progressive, 15 % ont arrêté en raison d’une toxicité et 15 % ont arrêté pour d’autres raisons.

L’efficacité était basée sur la survie sans progression (SSP) du pirtobrutinib en monothérapie par rapport au groupe choisi par l’investigateur, évaluée par un comité de revue indépendant (CRI). L’étude a atteint son critère d’évaluation principal lors de l’analyse finale préspécifiée de la SSP évaluée par le CRI (données à la date du 29 août 2023). Lors d’une analyse actualisée (données à la date du 29 août 2024) avec un suivi médian de 19,4 mois (intervalle de 0,03 à 33,3 mois) pour le pirtobrutinib et de 17,7 mois (intervalle de 0,03 à 27,9 mois) pour le groupe choisi par l’investigateur, une amélioration de la SSP évaluée par le CRI a été observée avec le pirtobrutinib en comparaison au bras au choix de l’investigateur, en cohérence avec l’analyse primaire. Des résultats d’efficacité cliniquement pertinents en faveur du pirtobrutinib ont été observés dans d’importants sous-groupes, y compris chez les patients ayant interrompu un traitement antérieur par inhibiteur de la BTK en raison d’une intolérance ou d’une progression, et indépendamment du nombre et du type de traitements antérieurs. Les résultats d’efficacité sont présentés dans le tableau 3. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est illustrée dans la figure 1.

**Tableau 3 : Résultats d’efficacité par le CRI chez les patients atteints d’une LLC prétraitée par un inhibiteur de la BTK – Population en intention de traiter (ITT) (Etude 20020)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pirtobrutinib 200 mg une fois par jour**  **(N = 119)** | **Choix de l’investigateur**  **Idelalisib plus Rituximab ou Bendamustine plus Rituximab**  **(N = 119)** |
| **Survie sans progression** a |  |  |
| Nombre d’évènements, n | 74 (62 %) | 79 (66 %) |
| Progression de la maladie | 60 (50 %) | 66 (55 %) |
| Décès | 14 (12 %) | 13 (11 %) |
| SSP médiane (IC 95%), mois b | 14,0 (11,2 ; 16,6) | 8,7 (8,1 ; 10,4) |
| HR (IC 95 %) c | 0,54 (0,39 ; 0,75) | |
| Valeur de p d | 0,0002 | |

IC : intervalle de confiance, HR : hazard ratio.

Données à la date du 29 août 2024

a L’efficacité a été évaluée en utilisant les lignes directrices du groupe de travail international sur la leucémie lymphoïde chronique (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia - iwCLL) de 2018.

b Basé sur l’estimation du Kaplan-Meier

c Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox

d valeur nominale de p bilatérale basée sur le test du log-rank stratifié

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par le CRI chez les patients atteints d’une LLC prétraitée par un inhibiteur de la BTK dans l’étude 20020**

Une image contenant texte, diagramme, ligne, Police

Le contenu généré par l’IA peut être incorrect.

Avec une durée médiane de suivi de la survie globale (SG) de 20,4 mois pour le pirtobrutinib et de 19,2 mois dans le groupe au choix de l’investigateur, 38 patients (32,0 %) dans le groupe pirtobrutinib et 32 patients (27,0 %) dans le groupe au choix de l’investigateur sont décédés. La SG médiane était de 29,7 mois (IC à 95 % : 27,1, NE) dans le groupe pirtobrutinib et n’était pas atteinte dans le groupe au choix de l’investigateur. Le HR était de 1,090 (IC à 95 % : 0,679 ; 1,749 ; p = 0,7202). L’analyse de la SG peut être faussée par le fait que 50 des 119 patients sont passés du groupe au choix de l’investigateur vers le pirtobrutinib.

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 Cmax moyennes (CV %) à l’état d’équilibre étaient de 92 600 h\*ng/mL (39 %) et de 6 500 ng/mL (25 %), 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 IC96 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 (tmax) 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 Cmax du pirtobrutinib et a retardé le tmax 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 34,2 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 µM. 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 µM. Le pirtobrutinib *in vitro* induit les CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 et CYP2B6.

Le pirtobrutinib inhibe de manière minimale l’UGT1A1 *in vitro* avec une IC50 = 18 µM.

*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 2,05 L/h avec une demi‑vie d’environ 19,9 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 : 22‑95 ans), la race, le sexe et le poids corporel (intervalle : 35,7‑152 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 Cmax = 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 Cmax = 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’ASC0-inf = 115 000 ng\*h/mL et Cmax= 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 Cmax 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 Cmax était similaire. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child‑Pugh C), l’ASC du pirtobrutinib était inférieure de 21 % et la Cmax 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 (ASCu et Cmax, 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 minimes à légères chez le chien (à une exposition 0,42 fois supérieure à l’exposition humaine) ont été observées. Une nécrose vasculaire légère à modérée et une inflammation vasculaire/périvasculaire dans les gros vaisseaux sanguins pulmonaires ont été observées seulement chez le rat. Ces effets se sont produits à des niveaux d’exposition cliniquement pertinents.

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 Cmax 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 fœtal, 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**

3 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 RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 octobre 2023

Date du dernier renouvellement : 16 août 2024

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 28MAR2025.**

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

**STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale restreinte.