

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 50 mg filmovertrukne tabletter
Jaypirca 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jaypirca 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg pirtobrutinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukken tablet indeholder 38 mg lactose (som monohydrat).

Jaypirca 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg pirtobrutinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukken tablet indeholder 77 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Jaypirca 50 mg filmovertrukne tabletter

Blå, 9 x 9 mm, buet trekantformet tablet præget med "Lilly 50" på den ene side og "6902" på den anden side.

Jaypirca 100 mg filmovertrukne tabletter

Blå, 10 mm, rund tablet præget med "Lilly 100" på den ene side og "7026" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Jaypirca som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL), som tidligere er blevet behandlet med en Brutons tyrosinkinasehæmmer (BTK).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Jaypirca bør iværksættes og overvåges af læger med erfaring i brug af kræftlægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis er 200 mg pirtobrutinib én gang dagligt (QD).

Doseringen af Jaypirca skal seponeres indtil bedring til grad 1 eller baseline, hvis patienten oplever følgende hændelse:

- Grad 3 neutropeni med feber og/eller infektion
- Grad 4 neutropeni, der varer ≥ 7 dage
- Grad 3 trombocytopeni med blødning
- Grad 4 trombocytopeni
- Grad 3 eller 4 ikke-hæmatologisk toksicitet

Asymptomatisk lymfocytose betragtes ikke som en bivirkning, og patienter, der oplever denne hændelse, skal fortsætte med at tage Jaypirca.

I det kliniske forsøg blev bivirkninger hos et begrænset antal patienter behandlet med dosisreduktion (se pkt. 5.1).

Behandlingen skal fortsættes, indtil der observeres sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis der er gået mere end 12 timer efter, at en patient har glemt en dosis, skal patienten instrueres i at tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal ikke tage en ekstra dosis. Hvis der forekommer opkastning, skal patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal fortsætte med den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosen på baggrund af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der er ingen data fra patienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Jaypircas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Jaypirca er til oral anvendelse.

Tabletten skal tages med et glas vand og synkes hel for at sikre en ensartet virkning (patienterne må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, før de sluger dem) og kan tages med eller uden mad. Patienterne skal tage dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder dødelige tilfælde, er forekommet hos patienter i behandling med Jaypirca. De hyppigst rapporterede infektioner af grad 3 eller højere var pneumoni, COVID-19-pneumoni, COVID-19 og sepsis. Profylaktisk antimikrobiel behandling bør overvejes hos patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner. På baggrund af infektionsgraden, og hvorvidt den forekommer med neutropeni, kan det være nødvendigt at afbryde doseringen (se pkt. 4.2).

Blødninger

Blødningshændelser, herunder dødelige tilfælde, er forekommet hos patienter i behandling med Jaypirca med og uden trombocytopeni. Der er observeret større blødningshændelser af grad 3 eller højere, herunder gastrointestinal blødning og intrakraniell blødning. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på blødning. Patienter, der får antikoagulantia eller trombocythæmmende midler, kan have øget risiko for blødning. Risiciene og fordelene ved antikoagulerende behandling eller trombocythæmmende behandling skal overvejes ved samtidig administration af Jaypirca, og det skal overvejes at monitorere yderligere for tegn på blødning. Brugen af Jaypirca er ikke undersøgt med warfarin eller andre K-vitaminantagonister.

Dosisafbrydelse kan være nødvendig ved blødningshændelser af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Risiciene og fordelene ved at seponere Jaypirca i 3-5 dage før og efter en operation skal overvejes afhængigt af operationstypen og risikoen for blødning.

Cytopenier

Cytopenier af grad 3 eller 4, herunder neutropeni, anæmi og trombocytopeni, forekom hos patienter i behandling med Jaypirca. Komplette blodtællinger skal monitoreres hos patienter under behandlingen, hvis det er medicinsk indiceret. Afhængigt af graden af cytopeni kan det være nødvendigt at afbryde doseringen (se pkt. 4.2).

Atrieflimren/-flagren

Der er observeret atrieflimren og atrieflagren hos patienter, der blev behandlet med Jaypirca, især hos patienter med atrieflimren og/eller flere kardiovaskulære komorbiditeter i anamnesen. Tegn og symptomer på atrieflimren og atrieflagren skal monitoreres hos patienterne, og der skal tages et elektrokardiogram, hvis det er medicinsk indiceret. På baggrund af graden af atrieflimren/atrieflagren kan det være nødvendigt at afbryde doseringen (se pkt. 4.2).

Andre primære maligniteter

Der er som almindelig bivirkning forekommet andre primære maligniteter hos patienter behandlet med Jaypirca, hvor de hyppigste typer er non-melanom hudkræft. Patienterne skal monitoreres for forekomst af hudkræft og rådes til at beskytte sig mod solexponering.

Tumorlyse syndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er sjældent blevet rapporteret med Jaypirca-behandling. Patienter med høj risiko for TLS er dem med høj tumorbyrde før behandling. Patienter bør vurderes for mulig risiko for TLS og overvåges nøje som klinisk indiceret.

Kontraktion hos kvinder i den fertile alder og mænd

Baseret på fund hos dyr og pirtobrutinibs genotoksicitet (se pkt. 5.3) kan pirtobrutinib forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde. Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraktion under behandlingen og i 5 uger efter den sidste dosis Jaypirca. Mænd rådes til at bruge

en effektiv præventionsmetode og ikke gøre en kvinde gravid under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis Jaypirca (se pkt. 4.6).

Lactose

Patienter med sjælden nedarvede problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. daglig dosis på 200 mg, dvs. at det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pirtobrutinib metaboliseres primært af CYP3A4, UGT1A8 og UGT1A9.

Andre lægemidlers indvirkning på pirtobrutinibs farmakokinetik

CYP3A4-hæmmere

I et klinisk forsøg øgede itraconazol, en stærk CYP3A4-hæmmer, AUC for pirtobrutinib med 48 % og ændrede ikke C_{max} for pirtobrutinib. Denne stigning i eksponeringen for pirtobrutinib er ikke klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis af Jaypirca i forbindelse med CYP3A4-hæmmere.

CYP3A4-inducere

I et klinisk forsøg reducerede rifampin, en stærk CYP3A4-inducer, AUC og C_{max} for pirtobrutinib med henholdsvis 71 % og 42 %. Selvom dette fald i eksponeringen for pirtobrutinib ikke forventes at være klinisk relevant, skal stærke CYP3A4-inducere så vidt muligt undgås (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin).

Samtidig administration af lægemidler, der er protonpumpehæmmere

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i pirtobrutinibs farmakokinetik ved samtidig administration af omeprazol, en protonpumpehæmmer.

Pirtobrutinibs effekt på andre lægemidlers farmakokinetik (øget plasmakoncentration)

CYP2C8-substrater

Pirtobrutinib er en moderat CYP2C8-hæmmer. Pirtobrutinib øgede AUC og C_{max} for repaglinid (et CYP2C8-substrat) med henholdsvis 130 % og 98 %. Da pirtobrutinib kan øge plasmakoncentrationerne af CYP2C8-substrater, tilrådes det derfor at udvise forsigtighed ved samtidig administration med CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid, dasabuvir, selexipag, rosiglitazon, pioglitazon og montelukast).

BCRP-substrater

Pirtobrutinib er en moderat hæmmer af BCRP. Pirtobrutinib øgede AUC og C_{max} for rosuvastatin (et BCRP-substrat) med henholdsvis 140 % og 146 %. Da pirtobrutinib derfor kan øge plasmakoncentrationerne af BCRP-substrater, tilrådes det at udvise forsigtighed ved samtidig administration af BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin). Hvis samtidig administration med BCRP-substrater med smalt terapeutisk indeks (f.eks. højdosis methotrexat, mitoxantron) ikke kan undgås, bør nøje klinisk monitorering overvejes.

P-gp substrater

Pirtobrutinib er en svag hæmmer af P-gp. Pirtobrutinib øgede AUC og C_{max} for digoxin (et P-gp-substrat) med henholdsvis 35 % og 55 %. Derfor kan pirtobrutinib øge plasmakoncentrationerne

af P-gp-substrater. Hvis samtidig administration med P-gp-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. dabigatranetexilat og digoxin) ikke kan undgås, bør nøje klinisk monitorering overvejes.

CYP2C19-substrater

Pirtobrutinib er en svag hæmmer af CYP2C19. Pirtobrutinib øgede AUC og C_{max} for omeprazol (et CYP2C19-substrat) med henholdsvis 56 % og 49 %. Derfor kan pirtobrutinib øge plasmakoncentrationerne af CYP2C19-substrater. Hvis samtidig administration med CYP2C19-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. phenobarbital og mephenytoin) ikke kan undgås, bør nøje klinisk monitorering overvejes.

CYP3A-substrat

Pirtobrutinib er en svag hæmmer af CYP3A. Pirtobrutinib øgede AUC og C_{max} for peroralt administreret midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) med henholdsvis 70 % og 58 %. Pirtobrutinib havde ingen klinisk betydningsfuld effekt på eksponeringen for intravenøst administreret midazolam. Derfor kan pirtobrutinib øge plasmakoncentrationerne af CYP3A-substrater. Hvis samtidig administration med CYP3A-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, midazolam, tacrolimus) ikke kan undgås, bør nøje klinisk monitorering overvejes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Baseret på fund hos dyr og pirtobrutinibs genotoksicitet (se pkt. 5.3) kan pirtobrutinib forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde. Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraktion under behandlingen og i 5 uger efter den sidste dosis Jaypirca. Mænd rådes til at anvende sikker kontraktion og ikke gøre en kvinde gravid under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis Jaypirca (se pkt. 4,4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Jaypirca til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Jaypirca bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om mirikizumab udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Jaypirca og i én uge efter sidste dosis Jaypirca.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af pirtobrutinib på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Jaypirca har i ubetydelig grad påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om træthed, svimmelhed og asteni hos nogle patienter under behandling med Jaypirca, og dette bør tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger uanset grad er: træthed (26,3 %), neutropeni (22,8 %), diarré (22,1 %) og kontusion (19,0 %).

De mest almindelige svære (grad ≥ 3) bivirkninger er: neutropeni (19,7 %), anæmi (7,9 %) og trombocytopeni (6,6 %).

Hyppigheden af behandlingsophør på grund af bivirkninger er 1,2 %, og hyppigheden af dosisreduktioner på grund af bivirkninger er 3,3 %.

De mest almindelige bivirkninger (rapporteret hos mere end 2 patienter), der medførte dosisreduktion, er neutropeni (1,8 %), træthed (0,4 %), trombocytopeni (0,3 %), anæmi (0,3 %) og udslæt (0,3 %). De mest almindelige bivirkninger (rapporteret hos mere end 2 patienter), der medførte seponering, er neutropeni (0,4 %) og pneumoni (0,3 %).

Alvorlige bivirkninger forbundet med Jaypirca er forekommet hos 11,3 % af patienterne, og de mest almindelige alvorlige bivirkninger (forekom hos ≥ 1 % af patienterne) var pneumoni (4,7 %), neutropeni (2,2 %), anæmi (1,7 %) og urinvejsinfektion (1,0 %).

Der er observeret fatale bivirkninger hos 0,3 % af patienterne (2 patienter) på grund af pneumoni og hos 0,1 % af patienterne (1 patient) på grund af blødning.

Bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er forbundet med Jaypirca som monoterapi ud fra kliniske forsøgsdata. Bivirkningerne er baseret på samlet data fra 583 patienter, der blev behandlet med Jaypirca som monoterapi ved en startdosis på 200 mg QD uden dosiseskalering i et klinisk fase 1/2-forsøg. Patienterne blev behandlet for MCL, kronisk lymfatisk leukæmi/småcellet lymfocytært lymfom (CLL/SLL) og andre non-Hodgkin-lymfomer (NHL). Patienterne blev eksponeret for Jaypirca i en median varighed på 8 måneder. Bivirkningerne er anført nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Hyppighedsgrupperne er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne i hver hyppighedsgruppe er angivet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med Jaypirca som monoterapi^a ved 200 mg QD

Systemorganklasse (MedDRA)	BIVIRKNING	Hyppighedskategori (%) (Alle grader)	Grad $\geq 3^c$ (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Lungebetændelse	Almindelig (8,2)	5,1
	Urinvejsinfektion	Almindelig (6,9)	0,7
	Infektion i øvre luftveje	Almindelig (5,0)	0
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^b	Meget almindelig (22,1)	19,2
	Trombocytopeni ^b	Meget almindelig (12,9)	7,0
	Anæmi ^b	Meget almindelig (14,4)	8,2
	Lymfocytose ^b	Almindelig (5,1)	3,1
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig (9,8)	0,3
Hjertelidelser	Atrieflimren/atrieflagren	Almindelig (2,7)	1,0
Vaskulære sygdomme	Blødning ^b	Meget almindelig (16,8)	2,4
	Hæmaturi	Almindelig (3,1)	0,0
	Epistaxis	Almindelig (3,8)	0,2
	Hæmatom	Almindelig (1,9)	0,2
	Blodudtrædninger	Meget almindelig (21,8)	
	Kontusion	Meget almindelig (18,2)	
	Petekkier	Almindelig (4,6)	

Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig (19,9)	0,9
	Mavesmerter	Meget almindelig (10,3)	1,0
	Kvalme	Meget almindelig (14,1)	
Hud og subkutane væv	Udslæt ^b	Meget almindelig (11,7)	0,3
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig (12,2)	0,5
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Udtrætning	Meget almindelig (23,7)	1,2

^a Hyppighederne stammer fra eksponering for Jaypirca hos patienter med B-celle-maligniteter

^b Omfatter flere bivirkningstermer

^c Tildeling af sværhedsgrad baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke nået en maksimalt tolereret dosis i fase 1-forsøget, hvor patienterne fik gentagne doser på op til 300 mg én gang dagligt. I forsøg med raske frivillige blev der ikke observeret nogen dosisrelateret toksicitet ved administration af en maksimal enkeltdosis på 900 mg. Tegn og symptomer på overdosering med pirtobrutinib er ikke klarlagt, og der er ingen specifik behandling mod overdosering med pirtobrutinib.

Patienter, der oplever overdosering, skal nøje monitoreres og have passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Pirtobrutinib er en reversibel, ikke-kovalent hæmmer af BTK. BTK er et signalprotein for B-celleantigenreceptoren (BCR) og cytokin-receptorsignalvej. I B-celler resulterer BTK-signaler i aktivering af signalveje, der er nødvendige for B-celleproliferation, -bevægelse, -kemotaksi og -adhæsion. Pirtobrutinib binder sig til vildtype-BTK samt til BTK med C481-mutationer, hvilket fører til hæmning af BTK-kinaseaktiviteten.

Farmakodynamisk virkning

Kardiel elektrofysiologi

Effekten af en enkelt dosis på 900 mg pirtobrutinib på det korrigerede QT-interval (QTc) blev vurderet i et forsøg med placebo og positive kontroller hos 30 raske forsøgspersoner. Den valgte dosis er ca. 2 gange højere end de koncentrationer, der opnås ved steady-state ved den anbefalede dosis på 200 mg én gang dagligt. Pirtobrutinib havde ingen klinisk betydningsfuld effekt på ændringen i QT korrigeret for hjertefrekvens med anvendelse af Fridericias (QTcF) formelinterval (dvs. > 10 ms), og der var ingen forbindelse mellem eksponering for pirtobrutinib og ændringen i QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af Jaypirca blev vurderet hos voksne patienter med MCL i et multicenter-, åbent, enkeltgruppe-, klinisk fase 1/2-forsøg: Forsøg 18001 (BRUIN). Forsøget omfattede to dele: en fase 1-dosiseskaleringsundersøgelse, hvor dosisområdet for monoterapi med pirtobrutinib på 25 mg til 300 mg én gang dagligt blev undersøgt, og en fase 2-dosisudvidelse. Det primære formål med fase 1-delen var at bestemme den anbefalede fase 2-dosis af pirtobrutinib, som viste sig at være 200 mg én gang dagligt, uden at der blev fastlagt en maksimalt tolereret dosis. Det primære formål med fase 2-delen var at vurdere antitumoraktiviteten af pirtobrutinib baseret på den samlede responsrate vurderet af en uafhængig review-komité. Patienterne fik Jaypirca peroralt dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsøg 18001 inkluderede og behandlede i alt 164 patienter med diagnosen MCL, og det primære analysesæt (PAS) til brug for vurdering af effekt var baseret på de første 90 inkluderede patienter med MCL, som ikke havde nogen kendt involvering af centralnervesystemet (CNS), var blevet behandlet med en tidligere BTK-hæmmer, havde fået en eller flere doser Jaypirca og havde mindst 1 sted med radiografisk vurderbar sygdom. Medianalderen var 70 år (interval: 46 til 87 år), 80 % var mænd, 84,4 % var hvide, 67,8 % havde en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-performance status ved baseline på 0 og 31,1 % havde en ECOG-performancestatus på 1. Patienterne havde median 3 tidligere behandlingslinjer (interval: 1 til 8), hvor årsagen til seponering af den seneste tidligere behandling med BTK-hæmmer var progression hos 81,1 % af patienterne og intolerance hos 13,3 % af patienterne. 95,6 % af patienterne fik tidligere anti-CD20-behandling, 87,8 % kemoterapi, 18,9 % autolog stamcelletransplantation, 4,4 % allogene stamcelletransplantation, 15,6 % tidligere BCL2-hæmmer og 4,4 % fik tidligere behandling med kimære antigenreceptormodificerede T-celler (CAR-T). 38,9 % af patienterne havde ekstranodal involvering, og 26,7 % havde en tumormasse større end eller lig med 5 cm. Den simplificerede MCL International Prognostic Index (sMIPI)-score var lav hos 22,2 %, moderat hos 55,6 % og høj hos 22,2 % af patienterne.

Af de 164 patienter med MCL, der blev inkluderet i forsøg 18001, havde 9 patienter en dosisreduktion, herunder 6 respondenter, som kunne fortsætte behandlingen og opretholde et varigt respons efter dosisreduktioner til 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) og 50 mg QD (1).

Effekten af Jaypirca var baseret på en respons vurderet ud fra Lugano-2014 kriterierne for malignt lymfom. Effektrésultatene for patienter, der har fået mindst én tidligere BTK-hæmmer og var inkluderet i PAS, er opsummeret i tabel 2. For de 90 patienter i PAS fik 79 mindst 1 dosis på 200 mg QD. Af disse 79 patienter startede 77 ved 200 mg én gang dagligt, 1 dosis blev øget fra en lavere dosis, og 1 dosis blev reduceret fra en højere dosis. Mediantiden for behandling var 5,24 måneder (interval: 0,2 til 39,6 måneder). Blandt de 51 respondenter var mediantiden til respons 1,84 måneder (interval: 1,0 til 7,5 måneder).

Mens undergruppeanalyser repræsenterer et begrænset antal patienter, blev der observeret klinisk betydningsfulde effektrésultater på tværs af vigtige undergrupper, herunder patienter, som ophørte med tidligere behandling med BTK-hæmmere på grund af intolerance eller progression, og uanset antal og type af tidligere behandlinger.

Tabel 2: Opsummering af effektdata i forsøg 18001 for MCL-patienter, som fik mindst én tidligere BTK-hæmmer

	Pirtobrutinib N=90
Objektiv responsrate (komplet respons + partiel respons)	
Rate - procent (95 % CI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – procent	18,9
PR – procent	37,8
Varighed af respons	
Median – måneder (95 % CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres, CR = komplet respons, PR = partiel respons.

Skæringsdato for data: 29. juli 2022. Den mediane opfølgningstid for varighed af respons var 12,68 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med Jaypirca i alle undergrupper af den pædiatriske population med B-cellemaligniteter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt i henhold til en såkaldt "betinget godkendelse". Det betyder, at der afventes yderligere dokumentation for dette lægemiddel.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil gennemgå nye oplysninger om dette lægemiddel mindst hvert år, og dette produktresumé vil blive opdateret efter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for pirtobrutinib blev beskrevet hos raske forsøgspersoner og hos patienter med kræft. Doserne varierede fra 25 mg til 300 mg én gang dagligt (0,125 til 1,5 gange den anbefalede dosis på 200 mg én gang dagligt) op til enkeltdoser på 900 mg. Stigninger i plasmaeksposering var omtrent dosisproportionale. Steady state blev opnået inden for 5 dage efter dosering én gang dagligt, og hos kræftpatienter var middelværdien [variationskoefficient (CV %)] for akkumuleringsratio efter administration af 200 mg én gang dagligt 1,63 (26,7 %) baseret på AUC. Tre patientfaktorer blev tilskrevet ændringer i pirtobrutinibs farmakokinetik: legemsvægt, serumalbumin og absolut eGFR. En stigning i kropsvægten fra 70 kg til 120 kg forventes at øge pirtobrutinib-clearance med 24 %; et fald i absolut eGFR fra 90 ml/min til 30 ml/min forventes at reducere pirtobrutinib-clearance med 16 %; og et fald i serumalbumin fra 40 g/l til 30 g/l forventes at øge pirtobrutinib-clearance med 21 %. Disse faktorer alene vil sandsynligvis ikke medføre betydningsfulde ændringer i pirtobrutinibs farmakokinetik, og dosisjusteringer anbefales ikke.

Middelværdien (CV %) for steady-state AUC og C_{max} var henholdsvis 91 100 t*ng/ml (41 %) og 6 480 ng/ml (26 %) ved den anbefalede dosis på 200 mg én gang dagligt hos kræftpatienter.

Ved den anbefalede dosis opnår pirtobrutinib farmakokinetiske eksponeringer, der kan overstige BTK IC₉₆ ved laveste niveau og dermed levere tonisk BTK-målhæmning i hele doseringsperioden én gang dagligt, uanset den intrinsiske hastighed af BTK-omsætningen.

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af pirtobrutinib efter en enkelt peroral dosis på 200 mg er 85,5 % hos raske forsøgspersoner. Mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (t_{max}) er ca. 2 timer hos både kræftpatienter og raske forsøgspersoner. Der er ingen pH-afhængighed for absorption.

Effekt af mad

Et måltid med et højt fedt- og kalorieindhold givet til raske forsøgspersoner reducerede C_{max} for pirtobrutinib med 23 % og forsinkede t_{max} med 1 time. Der var ingen effekt på AUC for pirtobrutinib. Pirtobrutinib kan tages sammen med eller uden mad.

Fordeling

Middelværdien for den tilsyneladende centrale fordelingsvolumen af pirtobrutinib er 29,0 l hos kræftpatienter. Plasmaproteinbindingen er 96 % og var uafhængig af koncentrationen mellem 0,5 og 50 μm . I plasma fra raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion var proteinbindingen 96 %. Middelværdien for blod-plasma-forholdet er 0,79.

Biotransformation

Pirtobrutinib udskilles primært via leveren. Pirtobrutinib metaboliseres til flere inaktive metabolitter af CYP3A4, UGT1A8 og UGT1A9. Der var ingen klinisk betydningsfuld indvirkning af CYP3A-modulation på eksponeringen for pirtobrutinib.

Pirtobrutinib hæmmer CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 *in vitro* og hæmmer minimalt CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 eller CYP2D6 ved 60 μm . *In vitro* inducerer pirtobrutinib CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 og CYP2B6.

Pirtobrutinib hæmmer minimalt UGT1A1 *in vitro* med en $IC_{50} = 18 \mu\text{m}$.

Samtidig administration med transportsubstrater/-hæmmere

In vitro-forsøg viste, at pirtobrutinib er et substrat af P-gp og BCRP.

Pirtobrutinib er en *in vitro*-hæmmer af P-gp og BCRP. Pirtobrutinib påvirkede farmakokinetikken for digoxin, et P-gp-substrat, og rosuvastatin, et BCRP-substrat, i kliniske forsøg (se pkt. 4.5).

Elimination

Middelværdien for tilsyneladende clearance af pirtobrutinib er 2,04 l/t med en effektiv halveringstid på ca. 19 timer. Efter en enkelt radioaktivt mærket dosis af pirtobrutinib 200 mg til raske forsøgspersoner blev 37 % af dosis genfundet i fæces (18 % uændret) og 57 % i urin (10 % uændret).

Særlige populationer

Alder, køn, race og legemsvægt

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med kræft havde alder (interval 27-95 år), race, køn og legemsvægt (interval 35,7-152,5 kg) ingen klinisk betydningsfuld effekt på eksponeringen for pirtobrutinib.

Nedsat nyrefunktion

I en populationsfarmakokinetisk analyse af kræftpatienter, patienter med mild (eGFR 60 til < 90 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til < 60 ml/min), var pirtobrutinibs clearance 16 % til 27 % lavere sammenlignet med clearance hos patienter med normal nyrefunktion, hvilket resulterede i en forventet eksponering for $AUC = 94\ 100 \text{ ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og $C_{max} = 6\ 680 \text{ ng}/\text{mL}$ hos patienter med mild nyrefunktionsnedsættelse (16-19 % højere sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion) og $AUC = 108\ 000 \text{ ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og $C_{max} = 7\ 360 \text{ ng}/\text{ml}$ hos patienter med moderat nyrefunktionsnedsættelse (28 til 36 % højere sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion).

I et klinisk farmakologisk forsøg med ellers raske frivillige var den tilsyneladende clearance 35 % lavere hos fire deltagere med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til < 30 ml/min.) sammenlignet med otte deltagere med normal nyrefunktion (eGFR \geq 90 ml/min.), hvilket resulterede i eksponeringer for

AUC_{0-inf} = 115 000 ng*t/ml og C_{max} = 2 980 ng/ml (henholdsvis 62 % højere og 7 % lavere sammenlignet med normal nyrefunktion).

Patienter med nyresygdom i slutstadiet, som fik dialyse, blev ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der var ingen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for pirtobrutinib for nogen grad af nedsat leverfunktion (iht. Child-Pugh A, B og C eller total bilirubin og enhver ASAT). I et dedikeret forsøg med nedsat leverfunktion var middel-AUC og -C_{max} for pirtobrutinib ens hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) og forsøgspersoner med normal leverfunktion. Hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) var AUC 15 % lavere sammenlignet med normal leverfunktion, og C_{max} var den samme. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) var AUC for pirtobrutinib 21 % lavere, og middel-C_{max} var 24 % lavere sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Den ubundne fraktion (fu) af pirtobrutinib hos forsøgspersoner steg generelt i takt med sværhedsgraden af nedsat leverfunktion. Derfor blev der efter korrektion af pirtobrutinibs farmakokinetiske eksponeringsparametre med fu ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i de ubundne farmakokinetiske eksponeringsparametre for pirtobrutinib (AUC_u og C_{max,u}) mellem forsøgspersoner med en vilkårlig grad af nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske forsøg med pirtobrutinib hos patienter under 18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I forsøg med gentagne doser blev der observeret en reduktion i T-celleafhængig antistofrespons hos rotter (ved 0,69 gange den humane eksponering ved den anbefalede dosis på 200 mg baseret på AUC) og minimale til milde cornealæsioner hos hunde (ved 0,42 gange den humane eksponering).

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Pirtobrutinib var ikke mutagent i en bakteriel mutagenicitetsanalyse (Ames). Pirtobrutinib var aneugent i to mikronukleusanalyser *in vitro*, hvor der blev anvendt humane perifere blodlymfocytter. Pirtobrutinib havde ingen effekt i en *in vivo*-mikronukleusanalyse af knoglemarven hos rotter ved doser på op til 2 000 mg/kg (enkeltdosis), hvilket er ca. 11 gange højere eksponering (idet der tages højde for ubundet C_{max}-værdi hos hundyr) end eksponeringen hos mennesker ved 200 mg.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med pirtobrutinib.

Embryotoksicitet/teratogenicitet

I dyrereproduktionsforsøg resulterede administration af pirtobrutinib til drægtige rotter under organogenese i nedsat fostervægt, embryoføtal mortalitet og fostermisdannelser ved maternel eksponering 3,0 gange human eksponering ved den anbefalede dosis på 200 mg baseret på AUC.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført fertilitetsforsøg med pirtobrutinib. I toksicitetsforsøg med gentagne doser af op til 3 måneders varighed havde pirtobrutinib ingen effekt på hanners reproduktive organer ved 0,69 gange og 0,42 gange den humane eksponering hos henholdsvis rotter og hunde ved den anbefalede dosis på 200 mg baseret på AUC. Pirtobrutinib havde ingen effekt på hunnernes forplantningsorganer ved 4,0 gange og 0,42 gange eksponeringen hos henholdsvis rotter og hunde.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Hypromelloseacetatsuccinat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Lactosemonohydrat
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silica, kolloid hydreret

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Indigocarmin (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Jaypirca 50 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylchlorid/polychlorotrifluoroethylen-blister forseget med aluminiumsfolie i pakninger med 28, 30 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Jaypirca 100 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylchlorid/polychlorotrifluoroethylen-blister forseget med aluminiumsfolie i pakninger med 28, 30, 56, 60, 84 eller 168 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er fastsat i artikel 9 i forordning (EF) nr. 507/2006, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derfor forelægge PSUR'er hver 6. Måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte effekten af og sikkerheden ved pirtobrutinib til behandling af patienter med mantelcellelymfom (MCL) skal den kliniske forsøgsrapport for fase 3-forsøget LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321), der sammenligner pirtobrutinib med investigators valg af BTK-hæmmer hos patienter med tidligere behandlet BTK-hæmmernaiv MCL, indsendes senest	31. december 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONER TIL 50 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 50 mg filmovertrukne tabletter
pirtobrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg pirtobrutinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt indhold skal bortskaffes korrekt.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1738/001 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/23/1738/002 (30 filmovertrukne tabletter)
EU/1/23/1738/003 (84 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jaypirca 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNING TIL 50 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 50 mg tabletter
pirtobrutinib

NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 100 mg filmovertrukne tabletter
pirtobrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg pirtobrutinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ubrugt indhold skal bortskaffes korrekt.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jaypirca 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNING TIL 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 100 mg tabletter
pirtobrutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jaypirca 50 mg filmoovertrukne tabletter
Jaypirca 100 mg filmoovertrukne tabletter
pirtobrutinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jaypirca
3. Sådan skal du tage Jaypirca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Jaypirca er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof pirtobrutinib. Det tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes Brutons tyrosinkinasehæmmere (BTK-hæmmere).

Det anvendes alene (monoterapi) til behandling af mantelcellelymfom (MCL) hos voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med en anden BTK-hæmmer. MCL er en aggressiv (hurtigtvoksende) kræftform i en type hvide blodlegemer, der kaldes B-celler. B-celler er en del af immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Dette lægemiddel bruges, når kræften er vendt tilbage (recidiveret), eller når behandlingen ikke har virket (refraktær).

Sådan virker Jaypirca

Ved MCL virker Jaypirca ved at blokere BTK, et protein i kroppen, der hjælper MCL-celler med at vokse og overleve. Ved at blokere BTK hjælper Jaypirca med at dræbe disse celler og kan reducere deres antal, hvilket kan bremse forværringen af kræftsygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jaypirca

Tag ikke Jaypirca

- Hvis du er allergisk over for pirtobrutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Jaypirca:

- Hvis du har en infektion eller har en øget risiko for at udvikle en opportunistisk infektion (infektioner set hos patienter med svækket immunsystem). Lægen kan give dig medicin til behandling eller forebyggelse af infektioner.
- Hvis du har eller nogensinde har haft usædvanlige blå mærker eller blødninger eller tager medicin eller tilskud, der kan øge din risiko for blødning. Se afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med Jaypirca" nedenfor.
- Hvis du for nylig har haft et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner) eller blodplader (bestanddele, der hjælper blodet med at størkne).
- Hvis du for nylig er blevet opereret eller planlægger at blive opereret. Lægen kan bede dig om at stoppe med at tage Jaypirca i kort tid (3 til 5 dage) før og efter operationen.
- Hvis du har eller nogensinde har haft uregelmæssig hjerterytme eller andre hjerte- og/eller blodkarproblemer, såsom højt blodtryk, tidligere hjerteanfald eller skade på hjerteklapperne.

Du kan få infektioner under behandlingen med Jaypirca. Kontakt lægen, hvis du har feber, kulderystelser, svaghed, forvirring, ondt i kroppen, hoste, forkølelse eller influenzasymptomer, føler dig træt, føler åndenød, har smerter eller en brændende fornemmelse ved vandladning. Det kan være tegn på en infektion.

Tal med din læge, hvis du udvikler en ny læsion eller en ændring i udseendet af et område på huden, da behandling med Jaypirca kan øge din risiko for at udvikle hudkræft. Brug solbeskyttelse, og foretag regelmæssige hudundersøgelser.

Usædvanlige niveauer af kemikalier i blodet forårsaget af den hurtige nedbrydning af kræftceller, kendt som tumorlysis syndrom (TLS), er sjældent blevet rapporteret under behandling med Jaypirca. Dette kan føre til ændringer i nyrefunktionen, unormal hjerterytme eller anfald. Din læge eller en anden sundhedsfaglig kan tage blodprøver for at tjekke for TLS.

Lægen vil overvåge dig for tegn og symptomer på blødning (se punkt 4) og kontrollere dine blodtal efter behov under behandlingen.

Lægen vil muligvis overvåge din hjerterytme for eventuelle uregelmæssigheder under behandlingen.

Børn og unge

Giv ikke Jaypirca til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Jaypirca

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Jaypirca kan gøre, at du nemmere kommer til at bløde. Det betyder, at du skal fortælle det til lægen, hvis du tager andre lægemidler, der øger din risiko for blødning. Det gælder blandt andet lægemidler som:

- acetylsalicylsyre (aspirin) og non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) såsom ibuprofen og naproxen,
- antikoagulantia som warfarin, heparin og andre lægemidler til behandling eller forebyggelse af blodpropper,
- kosttilskud, der kan øge din risiko for blødning, f.eks. fiskeolie, E-vitamin eller hørfrø.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Jaypirca.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da Jaypirca kan påvirke virkningen af disse lægemidler:

- Repaglinid, rosiglitazon eller pioglitazon (anvendes til behandling af diabetes)
- Dasabuvir (anvendes mod hepatitis C-infektion)
- Selexipag (anvendes til behandling af en type højt blodtryk i lungerne kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- Rosuvastatin (et statin, en type medicin til behandling af forhøjet kolesterol)
- Montelukast (anvendes til behandling af astma)
- Digoxin (anvendes til behandling af hjertesygdomme)
- Dabigatranetexilat (et antikoagulerende middel, en type medicin, der bruges til at forebygge blodpropper)
- Phenobarbital (et barbiturat, en type medicin, der anvendes til behandling af krampeanfald)
- Mephenytoin, phenytoin og carbamazepin (en type medicin, der anvendes til behandling af krampeanfald)
- Midazolam (beroligende middel)
- Alfentanil (medicin, der anvendes til bedøvelse)
- Tacrolimus (anvendes til at forebygge afstødning af organer og hudlidelser)
- Rifampicin (antibiotikum)
- Methotrexat (medicin, der anvendes til behandling af andre kræftformer eller sygdomme i immunsystemet)
- Mitoxantron (lægemiddel, der anvendes til behandling af andre kræftformer)

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke Jaypirca under graviditet. Hvis du er kvinde i den fertile alder, skal du bruge en sikker præventionsmetode under behandlingen og i 5 uger efter din sidste dosis Jaypirca. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid.

Hvis du er mand, skal du bruge sikker prævention under behandlingen og i 3 måneder efter din sidste dosis Jaypirca.

Du må ikke amme, mens du tager Jaypirca og i en uge efter din sidste dosis Jaypirca. Det er ukendt, om Jaypirca udskilles i brystmælk.

Det er ukendt, om Jaypirca vil påvirke fertiliteten. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har planer om at blive gravid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Jaypirca har i mindre grad påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du kan føle dig træt, svimmel eller svag efter at have taget Jaypirca, og dette kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Jaypirca indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Jaypirca indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) pr. daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Jaypirca

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Jaypirca er 200 mg én gang dagligt.

Hvis du får visse bivirkninger under behandlingen med Jaypirca, vil lægen eventuelt stoppe behandlingen midlertidigt eller nedsætte dosis.

Jaypirca skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag. Du kan tage tabletterne enten sammen med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele med et glas vand. Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, før du synker dem, for at sikre, at du får den korrekte dosis.

Hvis du har taget for meget Jaypirca

Kontakt straks lægen eller tag på hospitalet for at få rådgivning, hvis du har taget mere Jaypirca, end du skulle. Medbring tabletterne og denne indlægsseddel. Du kan have brug for lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Jaypirca

- Hvis der er gået mindre end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis: Tag straks den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt næste dag.
- Hvis der er gået mere end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis: Spring den glemte dosis over. Tag den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt næste dag.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis Jaypirca som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt.
- Tag ikke en dobbelt dosis Jaypirca, hvis du kaster op. Tag den næste dosis på det sædvanlige planlagte tidspunkt.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Jaypirca, og kontakt straks lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- Kløende bulet udslæt, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg – du kan have en allergisk reaktion på lægemidlet.

Kontakt straks lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- feber, kulderystelser, svaghed eller forvirring, hoste, forkølelses- eller influenzasymptomer, åndenød, smerter eller brændende fornemmelse ved vandladning. Disse kan være tegn på en infektion. De kan omfatte almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) i form af infektion i lungerne (pneumoni), næsen, bihulerne eller svælget (infektion i de øvre luftveje) eller urinvejene.
- blødning, som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer. Tegnene herpå kan omfatte almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) i form af næseblod og blodansamling under væv (hæmatom). Andre tegn på blødning kan omfatte lyserød eller brun urin, blødning i øjets slimhinde, sort afføring eller blod i afføringen, blødende tandkød, opkastning eller ophostning af blod.
- uregelmæssig hjerterytme, svag eller ujævn puls, ørhed, åndenød, ubehag i brystet. da disse er symptomer på hjerterytme-problemer (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- træthed (fatigue)
- lave niveauer af neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion; neutropeni)
- hyppig eller løs afføring (diarré)
- blodudtrædninger
- kontusion
- føler dig syg (kvalme)
- et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvilket kan medføre træthed og bleg hud
- ledsmerter (artragi)
- et lavt antal blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne; trombocytopeni)
- udslæt
- mavesmerter

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- lymfocytose (en højere mængde lymfocytter end normalt, en type hvide blodlegemer, i blodet)
- bittesmå blodpletter under huden (petekkier)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem anført i [Bilag V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jaypirca indeholder

Aktivt stof: pirtobrutinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 eller 100 mg pirtobrutinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: hypromelloseacetatsuccinat; cellulose, mikrokrySTALLINSK; lactosemonohydrat (se punkt 2 "Jaypirca indeholder lactose"); croscarmellosenatrium (se punkt 2 "Jaypirca indeholder natrium"); magnesiumstearat; silica, kolloid hydreret.
- Tablettens filmovertræk: hypromellose; titandioxid; triacetin; indigocarmin (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Jaypirca 50 mg leveres som en blå, buet trekantformet, filmovertrukken tablet (tablet) præget med "Lilly 50" på den ene side og "6902" på den anden side. Det fås i blisterpakninger med 28, 30 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Jaypirca 100 mg leveres som en blå, rund tablet præget med "Lilly 100" på den ene side og "7026" på den anden side. Det fås i blisterpakninger med 28, 30, 56, 60, 84 eller 168 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528BJ Utrecht
Holland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 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 Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret i.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.