

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jaypirca 50 mg Filmtabletten
Jaypirca 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jaypirca 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Pirtobrutinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 38 mg Lactose (als Monohydrat).

Jaypirca 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Pirtobrutinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 77 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Jaypirca 50 mg Filmtabletten

Blaue, 9 x 9 mm, gewölbte, dreieckige Tablette mit der Prägung „Lilly 50“ auf einer Seite und „6902“ auf der anderen Seite.

Jaypirca 100 mg Filmtabletten

Blaue, 10 mm, runde Tablette mit der Prägung „Lilly 100“ auf einer Seite und „7026“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Jaypirca sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Therapien hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich (QD).

Die Einnahme von Jaypirca sollte bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem Ausgangszustand unterbrochen werden, wenn beim Patienten folgendes Ereignis auftritt:

- Grad 3 Neutropenie mit Fieber und/oder Infektion
- Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von ≥ 7 Tagen
- Grad 3 Thrombozytopenie mit Blutungen
- Grad 4 Thrombozytopenie
- Grad 3 oder 4 nicht hämatologische Toxizität

Asymptomatische Lymphozytose wird nicht als Nebenwirkung angesehen. Patienten, bei denen dieses Ereignis auftritt, sollten Jaypirca weiterhin einnehmen.

In den klinischen Studien wurden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten unerwünschte Ereignisse durch Dosisreduktion behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Vergessene Einnahme

Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, nachdem ein Patient eine Dosis vergessen hat, weisen Sie den Patienten an, die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden. Wenn Erbrechen auftritt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten planmäßigen Dosis fortfahren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Dialysepatienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jaypirca bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Jaypirca ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt und mit einem Glas Wasser eingenommen werden, um eine gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten (Patienten sollten die Tabletten vor dem Schlucken nicht kauen, zerkleinern oder teilen). Sie kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Patienten sollten die Dosis jeden Tag, ungefähr zur gleichen Uhrzeit, einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten sind schwere Infektionen, einschließlich tödlicher Fälle, aufgetreten. Die am häufigsten gemeldeten Infektionen vom Grad 3 oder höher waren Pneumonie, COVID-19-Pneumonie, COVID-19 und Sepsis. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie in Erwägung gezogen werden. Abhängig vom Grad der Infektion und davon, ob sie zusammen mit einer Neutropenie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hämorrhagien

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten sind Blutungsereignisse, einschließlich tödlicher Fälle, mit und ohne Thrombozytopenie aufgetreten. Schwere Blutungsereignisse von Grad 3 oder höher, einschließlich gastrointestinaler Blutungen und intrakranialer Blutungen, wurden beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht werden. Bei Patienten, die Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Anwendung von Jaypirca mit Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmern sollten Risiko und Nutzen abgewogen und eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen von Blutungen erwogen werden. Die Einnahme von Jaypirca mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten wurde nicht untersucht. Eine Dosisunterbrechung kann bei Blutungsereignissen 3. oder 4. Grades erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Absetzens von Jaypirca für 3 bis 5 Tage vor und nach einer Operation sollte in Abhängigkeit von der Art der Operation und dem Blutungsrisiko abgewogen werden.

Zytopenien

Zytopenien 3. und 4. Grades, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, traten bei mit Jaypirca behandelten Patienten auf. Wenn medizinisch indiziert, sollte während der Behandlung das große Blutbild überwacht werden. Abhängig vom Grad der Zytopenie kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Vorhofflimmern/-flattern

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten wurden Vorhofflimmern und Vorhofflimmern beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder mehreren kardiovaskulären Komorbiditäten in der Vorgeschichte. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflimmern überwacht werden; gemäß medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm

erstellt werden. Abhängig vom Grad des Vorhofflimmers/Vorhofflimmerns kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Malignome

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten traten häufig sekundäre Malignome auf, wobei nichtmelanozytäre Hautkrebsarten am häufigsten vorkamen. Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht werden und angewiesen werden, sich vor Sonneneinstrahlung zu schützen.

Tumorlysesyndrom

Ein Tumorlysesyndrom (TLS) wurde während der Therapie mit Jaypirca selten berichtet. Hochrisikopatienten für ein TLS sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorlast hatten. Patienten sollten auf ein mögliches Risiko für TLS untersucht und entsprechend medizinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter und Männern

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren und der Genotoxizität von Pirtobrutinib (siehe Abschnitt 5.3) kann Pirtobrutinib den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200 mg Tagesdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pirtobrutinib wird primär über CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9 metabolisiert.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Pirtobrutinib

CYP3A-Inhibitoren

In einer klinischen Studie erhöhte Itraconazol, ein starker CYP3A4-Hemmer, die AUC von Pirtobrutinib um 48 %, erhöhte aber C_{max} von Pirtobrutinib nicht. Diese Erhöhung der Pirtobrutinib-Exposition ist nicht klinisch relevant. Daher ist bei CYP3A-Inhibitoren keine Dosisanpassung von Jaypirca erforderlich.

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Studie verringerte Rifampicin, ein starker CYP3A-Induktor, die AUC und C_{max} von Pirtobrutinib um 71 % bzw. 42 %. Obwohl zu erwarten ist, dass diese Verringerung der Pirtobrutinib-Exposition nicht klinisch relevant ist, vermeiden Sie nach Möglichkeit starke CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin).

Gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpen-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Omeprazol, einem Protonenpumpen-Inhibitor, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pirtobrutinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Auswirkungen von Pirtobrutinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)

CYP2C8-Substrate

Pirtobrutinib ist ein moderater Inhibitor von CYP2C8. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Repaglinid (einem Substrat von CYP2C8) um 130 % bzw. 98 %. Da Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP2C8-Substraten erhöhen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid, Dasabuvir, Selexipag, Rosiglitazon, Pioglitazon und Montelukast) Vorsicht geboten.

BCRP-Substrate

Pirtobrutinib ist ein moderater Inhibitor von BCRP. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) um 140 % bzw. 146 %. Da Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten erhöhen kann, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin) Vorsicht geboten. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. hochdosiertes Methotrexat, Mitoxantron) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

P-gp Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von P-gp. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um 35 % bzw. 55 %. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von P-gp-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Dabigatranetexilat und Digoxin) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

CYP2C19-Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C19. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Omeprazol (einem CYP2C19-Substrat) um 56 % bzw. 49 %. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Phenobarbital und Mephenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

CYP-3A-Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von oral verabreichtem Midazolam (empfindliches CYP3A-Substrat) um 70 % bzw. 58 %. Pirtobrutinib hatte nach Exposition mit intravenös verabreichtem Midazolam keine klinisch relevante Auswirkung auf dieses. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Midazolam, Tacrolimus) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren und der Genotoxizität von Pirtobrutinib (siehe Abschnitt 5.3) kann Pirtobrutinib den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jaypirca bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Jaypirca darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirtobrutinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Jaypirca und für eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Pirtobrutinib auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jaypirca hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde während der Behandlung mit Jaypirca von Fatigue, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Schweregrades sind: Neutropenie (27,7 %), Fatigue (26,2 %), Diarröh (23,8 %), Anämie (20,7 %), Ausschlag (18,4 %) und Prellung (17,8 %).

Die häufigsten schweren (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen sind: Neutropenie (23,9 %), Anämie (11,2 %), Thrombozytopenie (9,7 %) und Pneumonie (9,0 %).

Die Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 4,2 % und die Häufigkeit von Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 4,8 %.

Die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet bei mehr als 2 Patienten), die zu einer Dosisreduktion führten, waren Neutropenie (2,5 %), Ausschlag (0,6 %), Diarröh (0,4 %), Fatigue (0,4 %) und Thrombozytopenie (0,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet bei mehr als 2 Patienten), die zum Absetzen der Dosis führten, waren Neutropenie (1,0 %), Anämie (1,0 %), Pneumonie (0,9 %), Thrombozytopenie (0,7 %) und Ausschlag (0,4 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Jaypirca sind bei 19,4 % der Patienten aufgetreten, und die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (die bei ≥ 1 % der Patienten auftraten) waren Pneumonie (8,0 %), Neutropenie (3,2 %), Anämie (2,6 %), Vorhofflimmern/Vorhofflimmern (1,3 %) und Harnwegsinfektion (1,0 %).

Tödliche Nebenwirkungen wurden bei 0,4 % der Patienten (3 Patienten) mit Pneumonie, bei 0,3 % der Patienten (2 Patienten) mit Hämorrhagie und bei 0,1 % der Patienten (1 Patient) mit Harnwegsinfektion beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 listet die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Jaypirca als Monotherapie aus klinischen Studiendaten und aus Erfahrungen nach Markteinführung. Die Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten basieren auf gepoolten Daten von 690 Patienten, die in einer klinischen Phase-1/2-Studie mit einer Anfangsdosis von 200 mg Jaypirca QD als Monotherapie, ohne Dosisescalation, behandelt wurden, und von Patienten, die in einer Phase-3-Studie mit 200 mg Jaypirca QD als Monotherapie behandelt wurden. Die Patienten wurden wegen MCL, chronischer lymphatischer

Leukämie/kleinzelligem lymphatischen Lymphom (CLL/SLL) und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) behandelt. Die Patienten wurden für eine mittlere Dauer von 12 Monaten mit Jaypirca behandelt. Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Körpersystemorganklasse aufgelistet. Häufigkeitsgruppen werden durch die folgende Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Patienten, die mit Jaypirca^a behandelt wurden

| Systemorganklasse (MedDRA) | Nebenwirkung | Häufigkeitskategorie (%) (Alle Grade) | Grad ≥ 3 ^c (%) |
|--|---------------------------------|---|-----------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Pneumonie | Sehr häufig (13,8) | 9,0 |
| | Infektionen der oberen Atemwege | Sehr häufig (10,1) | 0,1 |
| | Harnwegsinfekt | Häufig (9,9) | 1,4 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Neutropenie ^b | Sehr häufig (27,7) | 23,9 |
| | Anämie ^b | Sehr häufig (20,7) | 11,2 |
| | Thrombozytopenie ^b | Sehr häufig (16,8) | 9,7 |
| | Lymphozytose ^b | Häufig (6,4) | 3,9 |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig (12,6) | 0,7 |
| Herzerkrankungen | Vorhofflimmern/Vorhofflimmern | Häufig (3,8) | 1,7 |
| Gefäßerkrankungen | Hämorrhagie ^b | Sehr häufig (20,3) | 2,8 |
| | Epistaxis | Häufig (5,2) | 0 |
| | Hämaturie | Häufig (4,5) | 0,1 |
| | Hämatom | Häufig (1,7) | 0,1 |
| | Bindegautblutung | Häufig (1,7) | 0,1 |
| | Bluterguss ^b | Sehr häufig (19,7) | 0,3 |
| | Prellung | Sehr häufig (17,8) | 0,1 |
| | Petechien | Häufig (5,7) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Diarröh | Sehr häufig (23,8) | 1,0 |
| | Übelkeit | Sehr häufig (16,7) | 0,4 |
| | Bauchschmerzen | Sehr häufig (10,4) | 1,0 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Erhöhte Leberenzymwerte | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Ausschlag ^b | Sehr häufig (18,4) | 1,2 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie | Sehr häufig (14,6) | 1,2 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fatigue | Sehr häufig (26,2) | 1,9 |
| | Peripheres Ödem | Sehr häufig (11,6) | 0,3 |

^a Die Häufigkeiten werden von der Jaypirca-Exposition bei Patienten mit malignen B-Zell-Erkrankungen abgeleitet.

^b Umfasst mehrere Nebenwirkungsbegriffe

^c Schweregradzuweisung basierend auf National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Phase-1-Studie, in der die Patienten wiederholte Dosen von bis zu 300 mg einmal täglich erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis erreicht. In Studien mit gesunden Freiwilligen wurde bei Verabreichung einer maximalen Einzeldosis von 900 mg keine dosisabhängige Toxizität beobachtet. Anzeichen und Symptome einer Pirtobrutinib-Überdosierung wurden nicht festgestellt. Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Pirtobrutinib-Überdosierung.

Patienten, bei denen eine Überdosierung auftritt, müssen engmaschig überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EL05

Wirkmechanismus

Pirtobrutinib ist ein reversibler, nicht-kovalenter Inhibitor von BTK. BTK ist ein Signalprotein des B-Zell-Antigenrezeptors (BCR) und des Zytokinrezeptorweges. In B-Zellen führt die BTK-Signalgebung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, den Transport, die Chemotaxis und die Adhäsion von B-Zellen erforderlich sind. Pirtobrutinib bindet sowohl an die Wildtyp-BTK als auch an die BTK mit C481-Mutationen, was zu einer Hemmung der BTK-Kinase-Aktivität führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens

Die Wirkung einer Einzeldosis von 900 mg Pirtobrutinib auf das korrigierte QT (QTc)-Intervall wurde in einer Studie mit Placebo und Positivkontrollen bei 30 gesunden Probanden untersucht. Die gewählte Dosis entspricht etwa dem Zweifachen der Konzentrationen, die im Steady State bei der empfohlenen Dosierung von 200 mg einmal täglich erreicht werden. Pirtobrutinib hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Veränderung des QT-Intervalls, korrigiert um die Herzfrequenz unter Verwendung der Fridericia-Formel (QTcF) (d. h. > 10 ms). Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Pirtobrutinib-Exposition und der Veränderung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Mantelzelllymphom

Die Wirksamkeit von Jaypirca wurde bei erwachsenen Patienten mit MCL in einer multizentrischen, unverblindeten, einarmigen klinischen Phase 1/2 Studie untersucht: Studie 18001 (BRUIN). Die Studie umfasste zwei Teile: eine Phase-1-Dosisescalation, in der der Dosisbereich der Pirtobrutinib Monotherapie von 25 mg bis 300 mg einmal täglich untersucht wurde, und eine Phase-2-Dosiserweiterung. Das primäre Ziel von Phase-1 war die Bestimmung der empfohlenen Phase-2-Dosis von Pirtobrutinib, die bei 200 mg einmal täglich liegt. Eine maximal verträgliche Dosis wurde nicht erreicht. Das primäre Ziel des Phase-2-Teils war die Beurteilung der Anti-Tumor-Aktivität von Pirtobrutinib basierend auf der Gesamtansprechraten, wie sie von einem unabhängigen Prüfungsausschuss bewertet wurde. Die Patienten erhielten Jaypirca täglich oral bis zum Fortschreiten der Krankheit oder einer unzumutbaren Toxizität.

In Studie 18001 wurden insgesamt 164 Patienten mit MCL-Diagnose eingeschlossen und behandelt. Das primäre Analyseset (PAS: primary analysis set) zur Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den ersten 90 aufgenommenen Patienten mit MCL, die keine bekannte Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) hatten, mit einem vorherigen BTK-Inhibitor behandelt wurden, eine oder mehrere Dosen von Jaypirca erhalten hatten und an mindestens 1 Stelle eine radiologisch messbare Erkrankung aufwiesen. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Spanne: 46 bis 87 Jahre), 80 % waren männlich, 84,4 % waren Weiße, 67,8 % hatten zu Beginn einen ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 und 31,1 % hatten einen ECOG-Status von 1. Die Patienten hatten eine mediane Anzahl von 3 vorherigen Therapielinien (Spanne: 1 bis 8), wobei der Grund für das Absetzen der letzten vorangegangenen BTK-Inhibitor-Therapie bei 81,1 % der Patienten eine Progression und bei 13,3 % der Patienten eine Unverträglichkeit war. 95,6 % der Patienten erhielten eine vorherige Anti-CD20-Therapie, 87,8 % eine Chemotherapie, 18,9 % eine autologe Stammzelltransplantation, 4,4 % eine allogene Stammzelltransplantation, 15,6 % einen vorherigen BCL2-Inhibitor und 4,4 % eine vorherige Therapie mit chimären Antigenrezeptor-modifizierten T-Zellen (CAR-T). 38,9 % der Patienten hatten eine extranodale Beteiligung und 26,7 % hatten eine Tumogröße von mindestens 5 cm. Der vereinfachte MCL International Prognostic Index (sMIPI)-Score war bei 22,2 % der Patienten niedrig, bei 55,6 % mittel und bei 22,2 % der Patienten hoch.

Von den 164 an MCL erkrankten Patienten, die in die Studie 18001 eingeschlossen wurden, wurde bei 9 Patienten die Dosis reduziert. Von diesen sprachen 6 Patienten an. Diese setzten die Therapie nach einer Dosisreduktion auf 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) und 50 mg QD (1) fort und konnten damit ein dauerhaftes Ansprechen aufrechterhalten.

Die Wirksamkeit von Jaypirca wurde anhand der 2014 Lugano-Kriterien für maligne Lymphome bewertet. Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten, die zuvor mindestens einen BTK-Inhibitor erhalten hatten und in die PAS aufgenommen wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Von den 90 Patienten in PAS erhielten 79 mindestens 1 Dosis von 200 mg QD. Von diesen 79 Patienten begannen 77 mit 200 mg QD, 1 Dosis wurde von einer niedrigeren Dosis eskaliert und 1 Dosis wurde von einer höheren Dosis reduziert. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,24 Monate (Spanne: 0,2 bis 39,6 Monate). Unter den 51 Patienten die ansprachen betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,84 Monate (Spanne: 1,0 bis 7,5 Monate).

Während Subgruppenanalysen eine begrenzte Anzahl von Patienten darstellen, wurden klinisch bedeutsame Wirksamkeitsergebnisse in wichtigen Subgruppen beobachtet, einschließlich Patienten, die eine vorherige Behandlung mit BTK-Inhibitoren aufgrund von Unverträglichkeit oder Progression abgebrochen haben, unabhängig von Anzahl und Art der vorherigen Therapien.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten in Studie 18001 für MCL-Patienten, die zuvor mindestens einen BTK-Inhibitor erhielten

| Pirtobrutinib N = 90 | |
|--|---------------------|
| Objektive Ansprechrate (vollständiges Ansprechen + teilweises Ansprechen) | |
| Rate – Prozent (95 % KI) | 56,7 (45,8; 67,1) |
| CR – Prozent | 18,9 |
| PR – Prozent | 37,8 |
| Ansprechdauer | |
| Median - Monate (95 % KI) | 17,61 (7,29; 27,24) |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, NE = nicht schätzbar (not estimable), CR = vollständiges Ansprechen (complete response), PR = partielles Ansprechen (partial response).

Datenschnitt: 29. Juli 2022. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Dauer des Ansprechens war 12,68 Monate.

Chronische lymphatische Leukämie

Die Wirksamkeit von Jaypirca bei Patienten mit zuvor mit BTK-Inhibitor behandelter CLL wurde in einer randomisierten, multizentrischen, internationalen, offenen, aktiv kontrollierten Studie (BRUIN CLL-321, Studie 20020) untersucht. An der Studie nahmen 238 Patienten mit CLL/SLL teil, die zuvor

mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, und erhielten entweder Jaypirca einmal täglich oral in einer Dosis von 200 mg bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, oder sie erhielten je nach Wahl des Prüfarztes:

- Idelalisib plus ein Rituximab-Produkt (IR): Idelalisib 150 mg oral zweimal täglich in Kombination mit 8 Infusionen eines Rituximab-Produkts (375 mg/m^2 intravenös am Tag 1 von Zyklus 1, gefolgt von 500 mg/m^2 alle 2 Wochen für 4 Dosen und anschließend alle 4 Wochen für 3 Dosen), mit einer Zykluslänge von 28 Tagen bis Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität eintrat.
- Bendamustin plus ein Rituximab-Produkt (BR): Bendamustin 70 mg/m^2 intravenös (Tag 1 und 2 jedes 28-tägigen Zyklus) in Kombination mit einem Rituximab-Produkt (375 mg/m^2 intravenös am Tag 1 von Zyklus 1, gefolgt von 500 mg/m^2 am Tag 1 der folgenden Zyklen), für bis zu 6 Zyklen.

Die Randomisierung wurde nach dem 17p-Deletionsstatus (ja/nein) und dem Erhalt einer vorherigen Behandlung mit Venetoclax (ja/nein) stratifiziert. Von den insgesamt 238 Patienten erhielten 119 eine Jaypirca-Monotherapie, 82 IR und 37 BR. Nach bestätigtem Krankheitsprogress hatten die Patienten, die IR oder BR randomisiert erhielten, die Möglichkeit, zur Jaypirca-Monotherapie zu wechseln. Die Baseline-Charakteristika waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (Spanne: 42 bis 90 Jahre), 70 % waren männlich und 81 % waren Weiße. 93 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen ECOG-Status von 0 oder 1 und 44 % der Patienten hatten eine fortgeschrittene klinische Erkrankung im Rai - Stadium III oder IV. Von den Patienten, für die eine zentrale Testung zur Verfügung stand, hatten 57 % (101 von 176 Patienten) eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation, 86 % (164 von 190 Patienten) hatten eine unmutierte IGHV und 65 % (97 von 149) einen komplexen Karyotyp.

Die Patienten erhielten eine mediane Anzahl von 3 vorangegangenen Therapielinien (Spanne: 1 bis 13), wobei 57 % mindestens 3 Vortherapien und 51 % eine vorherige BCL2-Inhibitor Therapie hatten. Die häufigsten zuvor erhaltenen BTK-Inhibitoren waren Ibrutinib (87 %), Acalabrutinib (16 %) und Zanubrutinib (7 %). 70 % der Patienten setzten den vorherigen BTK-Inhibitor bei refraktärer oder progredienter Erkrankung ab, 15 % setzten wegen Toxizität und 15 % setzten aus anderen Gründen ab.

Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Pirtobrutinib-Monotherapie im Vergleich zum vom Prüfarzt gewählten Arm bewertet, wobei die Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommission (Independent Review Committee, IRC) erfolgte. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt zum vordefinierten Zeitpunkt der finalen Analyse des IRC-bewerteten PFS (Datenschnitt 29. August 2023). Bei einer aktualisierten Analyse (Datenschnitt 29. August 2024) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,4 Monaten (Spanne: 0,03 bis 33,3 Monate) für Pirtobrutinib und 17,7 Monaten (Spanne: 0,03 bis 27,9 Monate) für den vom Prüfarzt gewählten Arm wurde übereinstimmend mit der primären Analyse unter Pirtobrutinib eine Verbesserung des IRC-bewerteten PFS im Vergleich zum vom Prüfarzt gewählten Arm beobachtet. Klinisch relevante Wirksamkeitsergebnisse zugunsten von Pirtobrutinib wurden in wichtigen Subgruppen beobachtet, einschließlich Patienten, die eine vorherige BTK-Inhibitor-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder Progression abbrachen, und unabhängig von der Anzahl und Art der vorherigen Therapien. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 angeführt. Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 20020 gemäß IRC-Bewertung bei CLL - Patienten, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden (ITT-Population)

| | Pirtobrutinib 200 mg einmal täglich (N = 119) | Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab je nach Wahl des Prüfarztes (N = 119) |
|--|--|--|
| Progressionsfreies Überleben ^a | | |
| Anzahl der Ereignisse, n | 74 (62 %) | 79 (66 %) |
| Krankheitsprogression | 60 (50 %) | 66 (55 %) |
| Todesfälle | 14 (12 %) | 13 (11 %) |
| Median PFS (95 % KI), Monate ^b | 14.0 (11.2, 16.6) | 8.7 (8.1, 10.4) |
| HR (95 % KI) ^c | 0.54 (0.39, 0.75) | |
| p-Wert ^d | 0.0002 | |

KI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio.

Datenschnitt: 29. August 2024

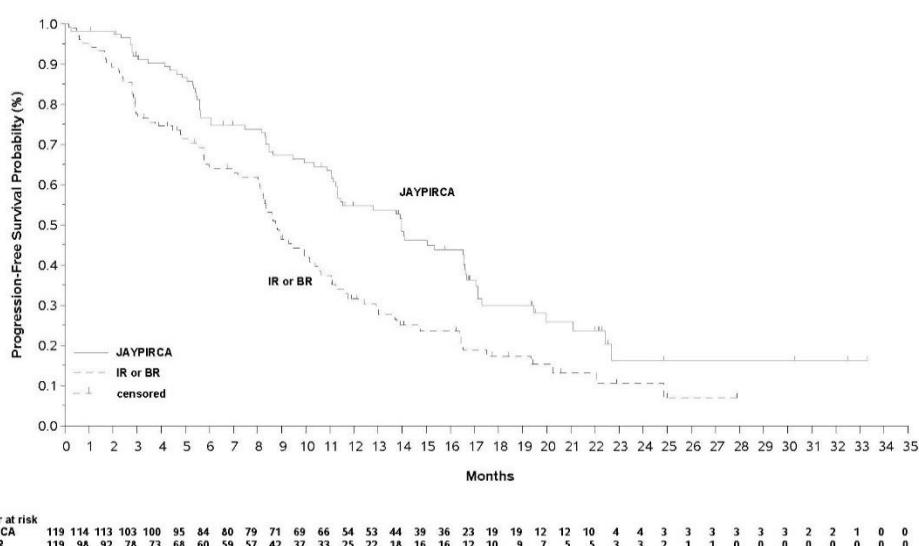
^a Die Wirksamkeit wurde anhand der Leitlinien des International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2018 bewertet.

^b Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.

^c Basierend auf stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.

^d 2-seitiger nominaler p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS aus Studie 20020 gemäß IRC-Bewertung bei CLL-Patienten, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden



Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit des Gesamtüberlebens (OS) von 20,4 Monaten für Pirtobrutinib und 19,2 Monaten im vom Prüfarzt gewählten Arm verstarben 38 Patienten (32,0 %) im Pirtobrutinib-Arm und 32 Patienten (27,0 %) im Vergleichsarm. Das mediane Gesamtüberleben betrug 29,7 Monate (95 % KI: 27,1, NE) im Pirtobrutinib-Arm und wurde im vom Prüfarzt gewählten Arm nicht erreicht. Die Hazard-Ratio betrug 1,090 (95% KI: 0,679, 1,749; p = 0,7202). Die Analyse des Gesamtüberlebens könnte durch die 50 von 119 Patienten, die vom Vergleichsarm auf Pirtobrutinib gewechselt sind, verfälscht sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jaypirca eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei malignen Erkrankungen der reifen B-Zellen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Pirtobrutinib wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Krebs beschrieben. Die Dosen reichten von 25 mg bis 300 mg einmal täglich (das 0,125- bis 1,5- Fache der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal täglich) bis hin zu Einzeldosen von 900 mg. Anstiege der Plasmaexposition waren ungefähr dosisproportional. Steady State wurde innerhalb von 5 Tagen nach einmal täglicher Gabe erreicht, und bei Krebspatienten betrug das mittlere Akkumulationsverhältnis [Variationskoeffizient (CV %)] nach Verabreichung von 200 mg einmal täglich 1,63 (26,7 %), basierend auf der AUC. Drei Faktoren wird Einfluss auf die Pirtobrutinib PK zugeschrieben: Körpergewicht, Serumalbumin und absolute eGFR. Eine Erhöhung des Körpergewichts von 70 kg auf 120 kg steigert die Pirtobrutinib Clearance voraussichtlich um 24 %; eine Absenkung der absoluten eGFR von 90 ml/min auf 30 ml/min führt voraussichtlich zu einer Verringerung der Pirtobrutinib-Clearance um 16 %; und eine Abnahme des Serumalbumins von 40 g/l auf 30 g/l erhöht die Pirtobrutinib-Clearance voraussichtlich um 21 %. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Faktoren allein zu bedeutenden Änderungen der PK von Pirtobrutinib führen. Dosisanpassungen sind nicht empfohlen.

Die mittlere AUC und C_{max} (CV %) im Steady State betragen 92 600 h*ng/ml (39 %) bzw. 6 500 ng/ml (25 %) bei der empfohlenen Dosierung von 200 mg einmal täglich bei Krebspatienten.

Bei der empfohlenen Dosierung erreicht Pirtobrutinib pharmakokinetische Expositionen, die den BTK-IC96 Talwert überschreiten können, und führt so zu einer tonischen BTK-Zielinhibition während des einmal täglichen Dosierungszeitraums, unabhängig von der intrinsischen Rate des BTK Umsatzes.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pirtobrutinib nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt bei gesunden Probanden 85,5 %. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) beträgt sowohl bei Krebspatienten als auch bei gesunden Probanden etwa 2 Stunden. Die Resorption ist nicht pH-abhängig.

Einfluss von Nahrung

Eine fettreiche, kalorienreiche Mahlzeit, die gesunden Probanden verabreicht wurde, verringerte die C_{max} von Pirtobrutinib um 23 % und verzögerte t_{max} um 1 Stunde. Es gab keine Auswirkung auf die Pirtobrutinib-AUC. Pirtobrutinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere scheinbare zentrale Verteilungsvolumen von Pirtobrutinib beträgt bei Krebspatienten 34,2 l. Die Plasmaproteinbindung beträgt 96 % und war zwischen 0,5 und 50 μ M konzentrationsunabhängig. Im Plasma von gesunden Probanden und Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung betrug die Proteinbindung 96 %. Das mittlere Blut-zu-Plasma Verhältnis beträgt 0,79.

Biotransformation

Pirtobrutinib wird hauptsächlich über den hepatischen Metabolismus ausgeschieden. Pirtobrutinib wird über CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9 zu mehreren inaktiven Metaboliten metabolisiert. Es gab keinen klinisch bedeutsamen Einfluss der CYP3A-Modulation auf Pirtobrutinib-Expositionen.

Pirtobrutinib hemmt CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 *in vitro* und hemmt minimal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 oder CYP2D6 bei 60 µM. *In vitro* induziert Pirtobrutinib CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 und CYP2B6.

Pirtobrutinib hemmt *in vitro* minimal UGT1A1 mit einem IC₅₀ = 18 µM.

Gleichzeitige Verabreichung mit Transportsubstraten/Inhibitoren

In-vitro-Studien zeigten, dass Pirtobrutinib ein Substrat von P-gp und BCRP ist.

Pirtobrutinib ist ein *In-vitro*-Inhibitor von P-gp und BCRP. Pirtobrutinib beeinflusste in klinischen Studien die Pharmakokinetik von Digoxin, einem P-gp-Substrat, und Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance von Pirtobrutinib beträgt 2,05 l/h bei einer effektiven Halbwertszeit von etwa 19,9 Stunden. Nach einer radioaktiv markierten Einzeldosis von Pirtobrutinib 200 mg an gesunden Probanden wurden 37 % der Dosis im Stuhl (18 % unverändert) und 57 % im Urin (10 % unverändert) wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Herkunft und Körpergewicht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Krebspatienten hatten Alter (Spanne: 22–95 Jahre), Herkunft, Geschlecht und Körpergewicht (Spanne: 35,7–152 kg) keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pirtobrutinib-Exposition.

Nierenfunktionsstörung

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Krebspatienten war die Clearance von Pirtobrutinib bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min) oder moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min) um 16 % bis 27 % niedriger als die Clearance bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dies führte zu einer erwarteten Exposition von AUC = 94 100 ng*h/ml und C_{max} = 6 680 ng/ml bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (16 bis 19 % höher im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion) und AUC = 108 000 ng*h/ml und C_{max} = 7 360 ng/ml bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (28 bis 36 % höher im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion).

In einer klinisch-pharmakologischen Studie mit ansonsten gesunden Probanden war die scheinbare Clearance bei vier Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis < 30 ml/min) um 35 % niedriger als bei acht Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min). Dies führte zu Expositionen von AUC_{0-inf} = 115 000 ng*h/ml und C_{max} = 2 980 ng/ml (62 % höher bzw. 7 % niedriger im Vergleich zur normalen Nierenfunktion).

Dialysepflichtige Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede in der PK von Pirtobrutinib unabhängig vom Grad der Leberfunktionsstörung (nach Child-Pugh A, B und C oder beliebiges Gesamtbilirubin und beliebiges AST). In einer speziellen Studie zu Leberfunktionsstörungen waren die mittleren AUC und C_{max} von Pirtobrutinib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) und Patienten

mit normaler Leberfunktion ähnlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) war die AUC 15 % niedriger als bei normaler Leberfunktion und die C_{max} war ähnlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) war die AUC von Pirtobrutinib um 21 % niedriger und die mittlere C_{max} um 24 % niedriger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Die ungebundene Fraktion (fu: fraction unbound) von Pirtobrutinib nahm im Allgemeinen mit zunehmender Schwere der Leberfunktionsstörung zu. Daher wurde nach Korrektur der Pirtobrutinib PK Expositionsparameter mit fu kein klinisch signifikanter Unterschied in den Pirtobrutinib PK Expositionsparametern (AUC_u und $C_{max,u}$) zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades und normaler Leberfunktion beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Pirtobrutinib bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung wurden bei Ratten (bei 0,69-facher humaner Exposition bei der empfohlenen Dosis von 200 mg, basierend auf der AUC) eine verminderte T-Zell-abhängige Antikörperreaktion und bei Hunden (bei 0,42-facher humaner Exposition) minimale bis leichte Hornhautläsionen beobachtet. Leichte bis mittelschwere Gefäßnekrosen und vaskuläre/perivaskuläre Entzündungen in großen Lungenblutgefäßen wurden nur bei Ratten beobachtet. Diese Effekte traten bei klinisch relevanten Expositionsniveaus auf.

Genotoxizität / Karzinogenität

Pirtobrutinib war in einem bakteriellen Mutagenitätstest (Ames) nicht mutagen. Pirtobrutinib war in zwei *in vitro* Mikronukleus-Assays mit humanen peripheren Blutzellen aneugen. Pirtobrutinib zeigte keine Wirkung in einem *in vivo* Mikronukleus-Assay im Knochenmark von Ratten bei Dosen von bis zu 2 000 mg/kg (Einzeldosis), was einer ungefähr 11-fach höheren Exposition entspricht (unter Berücksichtigung des ungebundenen C_{max} -Werts bei weiblichen Tieren) als die Exposition beim Menschen bei 200 mg.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Pirtobrutinib durchgeführt.

Embryotoxizität/ Teratogenität

In Reproduktionsstudien an Tieren führte die Verabreichung von Pirtobrutinib an trächtigen Ratten während der Organogenese zu verringertem fötalem Gewicht, zu embryofötaler Sterblichkeit und zu fötalen Missbildungen bei maternaler Exposition, die dem 3,0-fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Dosis von 200 mg, basierend auf der AUC, entsprach.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Pirtobrutinib durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von bis zu 3-monatiger Dauer hatte Pirtobrutinib bei der empfohlenen Dosis von 200 mg, basierend auf der AUC, keine Wirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beim 0,69-fachen bzw. 0,42-fachen der humanen Exposition bei Ratten und Hunden. Pirtobrutinib hatte beim 4,0-fachen bzw. 0,42-fachen der humanen Exposition bei Ratten bzw. Hunden keine Wirkung auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid-Hydrat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid
Triaconit
Indigocarmin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jaypirca 50 mg Filmtabletten

Mit Aluminiumfolie versiegelte Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen-Blisterpackungen in Packungen mit 28, 30 oder 84 Filmtabletten.

Jaypirca 100 mg Filmtabletten

Mit Aluminiumfolie versiegelte Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen-Blisterpackungen in Packungen mit 28, 30, 56, 60, 84 oder 168 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Oktober 2023

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (Eurd-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|-------------------|
| Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung von Patienten mit Mantelzelllymphom (MCL) zu bestätigen, sollte der klinische Studienbericht der Phase-3-Studie LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) zum Vergleich von Pirtobrutinib mit einem BTK-Inhibitor nach Wahl des Prüfers bei Patienten mit zuvor behandeltem BTK-Inhibitor-naivem MCL eingereicht werden bis zum | 31. Dezember 2026 |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR 50 MG FILMTABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jaypirca 50 mg Filmtabletten
Pirtobrutinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Pirtobrutinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Ungenutzten Inhalt vorschriftsmäßig entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jaypirca 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 50 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jaypirca 50 mg Tabletten
Pirtobrutinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR 100 MG FILMTABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jaypirca 100 mg Filmtabletten

Pirtobrutinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Pirtobrutinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten

30 Filmtabletten

56 Filmtabletten

60 Filmtabletten

84 Filmtabletten

168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Ungenutzten Inhalt vorschriftsmäßig entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jaypirca 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jaypirca 100 mg Tabletten
Pirtobrutinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. ANDERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Jaypirca 50 mg Filmtabletten Jaypirca 100 mg Filmtabletten Pirtobrutinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jaypirca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jaypirca beachten?
3. Wie ist Jaypirca einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jaypirca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jaypirca und wofür wird es angewendet?

Jaypirca ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Pirtobrutinib enthält. Es gehört zu einer Arzneimittelklasse, die als Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Hemmer bezeichnet wird.

Es wird alleine (Monotherapie) zur Behandlung der folgenden Blutkrebsarten bei erwachsenen Patienten eingesetzt, die zuvor mit einem anderen BTK-Hemmer behandelt wurden:

- Mantelzell-Lymphom (MCL): MCL ist ein aggressiver (schnell wachsender) Krebs einer Art von weißen Blutzellen, die als B-Zellen bezeichnet werden. B-Zellen sind Teil des Immunsystems (der natürlichen Abwehr des Körpers). Dieses Arzneimittel wird angewendet, wenn der Krebs wieder aufgetreten ist (Rückfall) oder die Behandlung nicht gewirkt hat (refraktär).
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL): eine Art von Krebs, die weiße Blutzellen, die so genannten Lymphozyten, betrifft. Dieses Arzneimittel wird angewendet, wenn der Krebs wieder aufgetreten ist (Rückfall) oder die Behandlung nicht gewirkt hat (refraktär).

Wie Jaypirca wirkt

Jaypirca wirkt, indem es BTK hemmt, ein Protein im Körper, das das Wachstum und Überleben der MCL-und CLL Zellen fördert. Indem BTK gehemmt wird, trägt Jaypirca dazu bei, diese Zellen abzutöten und kann ihre Anzahl reduzieren, was das Voranschreiten der Krebserkrankung verlangsamen kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jaypirca beachten?

Jaypirca darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pirtobrutinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Jaypirca einnehmen:

- Wenn Sie eine Infektion haben oder ein erhöhtes Risiko haben, eine opportunistische Infektion zu entwickeln (Infektionen, die bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem beobachtet werden). Ihr Arzt kann Ihnen bei Bedarf Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung von Infektionen geben.
- Wenn Sie ungewöhnliche Blutergüsse bzw. Blutungen haben oder jemals hatten oder Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen könnten. Siehe nachstehenden Abschnitt „Einnahme von Jaypirca zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie kürzlich eine niedrige Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie), Neutrophilen (eine Art von weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen) oder Blutplättchen (Bestandteile, die die Blutgerinnung unterstützen) hatten.
- Wenn Sie kürzlich eine Operation hatten oder eine Operation geplant ist. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, die Einnahme von Jaypirca für kurze Zeit (3 bis 5 Tage) vor und nach Ihrer Operation zu unterbrechen.
- Wenn Sie einen unregelmäßigen Herzschlag haben oder jemals hatten oder andere Herz- und/oder Blutgefäßprobleme haben, wie z. B. Bluthochdruck, einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder einen Herzklappenschaden.

Während der Behandlung mit Jaypirca können Infektionen auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fieber, Schüttelfrost, Schwäche, Verwirrtheit, Gliederschmerzen, Husten, Erkältungs- oder Grippesymptome, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen haben. Dies können Anzeichen einer Infektion sein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine neue Hautveränderung oder eine Veränderung des Aussehens eines Hautbereichs auftritt, da die Behandlung mit Jaypirca Ihr Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs erhöhen kann. Verwenden Sie Sonnenschutzmittel und lassen Sie regelmäßig Hautuntersuchungen durchführen.

Während der Behandlung mit Jaypirca wurde in seltenen Fällen ein Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Dieses wird durch schnelle Zerstörung der Krebszellen verursacht, die zu ungewöhnlich hohen Mengen von chemischen Abbauprodukten im Blut führt. Dies kann zu Veränderungen der Nierenfunktion, einer Herzrhythmusstörung oder zu Krampfanfällen führen. Ihr Arzt oder das Pflegepersonal wird möglicherweise Bluttests zur Überprüfung auf ein TLS durchführen.

Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Blutung überwachen (siehe Abschnitt 4) und bei Bedarf Ihr Blutbild kontrollieren.

Ihr Arzt kann Ihren Herzrhythmus während der Behandlung auf Unregelmäßigkeiten überwachen.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Jaypirca nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Dies liegt daran, dass es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Jaypirca zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Jaypirca kann dazu führen, dass Sie leichter bluten. Das bedeutet, dass Sie Ihren Arzt informieren sollten, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Arzneimittel wie:

- Acetylsalicylsäure (Aspirin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) wie Ibuprofen und Naproxen,
- Antikoagulantien wie Warfarin, Heparin und andere Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung von Blutgerinnseln,
- Nahrungsergänzungsmittel, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen können, wie Fischöl, Vitamin E oder Leinsamen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Jaypirca einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da Jaypirca diese Arzneimittel beeinflussen kann:

- Repaglinid, Rosiglitazon oder Pioglitazon (werden zur Behandlung von Diabetes angewendet)
- Dasabuvir (wird bei Hepatitis-C-Infektion angewendet)
- Selexipag (wird zur Behandlung einer Form von Bluthochdruck in der Lunge angewendet, die als pulmonale arterielle Hypertonie bezeichnet wird)
- Rosuvastatin (ein Statin, ein Arzneimittel zur Behandlung von zu hohem Cholesterin)
- Montelukast (wird zur Behandlung von Asthma angewendet)
- Digoxin (wird zur Behandlung von Herzerkrankungen angewendet)
- Dabigatranetexilat (ein Antikoagulant, ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln)
- Phenobarbital (ein Barbiturat, ein Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen)
- Mephenytoin, Phenytoin, Carbamazepin (Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen)
- Midazolam (Beruhigungsmittel)
- Alfentanil (Arzneimittel zur Anwendung in der Anästhesie)
- Tacrolimus (wird zur Vorbeugung von Organabstoßung und Hauterkrankungen angewendet)
- Rifampicin (Antibiotikum)
- Methotrexat (Arzneimittel zur Behandlung anderer Krebsarten oder Erkrankungen des Immunsystems)
- Mitoxantron (Arzneimittel zur Behandlung anderer Krebsarten)

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenden Sie Jaypirca nicht während der Schwangerschaft an. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung und für 5 Wochen nach Ihrer letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden.

Wenn Sie ein Mann sind, müssen Sie während der Behandlung und für 3 Monate nach Ihrer letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillen Sie während der Einnahme von Jaypirca und für eine Woche nach Ihrer letzten Dosis von Jaypirca nicht. Es ist nicht bekannt, ob Jaypirca in die Muttermilch übergeht.

Es ist nicht bekannt, ob Jaypirca die Fruchtbarkeit beeinflusst. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie einen Kinderwunsch haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jaypirca kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geringfügig beeinträchtigen. Sie könnten sich nach der Einnahme von Jaypirca müde, schwindlig oder schwach fühlen und dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Jaypirca enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Jaypirca enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200 mg Tagesdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Jaypirca einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Jaypirca einmal täglich.

Wenn Sie während der Einnahme von Jaypirca bestimmte Nebenwirkungen bemerken, kann Ihr Arzt die Behandlung vorübergehend beenden oder Ihre Dosis verringern.

Jaypirca sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Sie können die Tabletten unabhängig von Mahlzeiten einnehmen. Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser. Kauen, zerdrücken oder teilen Sie die Tabletten vor dem Schlucken nicht, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosis einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Jaypirca eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Jaypirca eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder gehen Sie in ein Krankenhaus, um nach Rat zu fragen. Nehmen Sie die Tabletten und diese Packungsbeilage mit. Eine medizinische Behandlung kann erforderlich sein.

Wenn Sie die Einnahme von Jaypirca vergessen haben

- Wenn seit Ihrer üblichen Einnahmezeit weniger als 12 Stunden vergangen sind: Nehmen Sie die vergessene Dosis sofort ein. Nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn seit Ihrer üblichen Einnahmezeit mehr als 12 Stunden vergangen sind: Lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis Jaypirca ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie bei Erbrechen nicht die doppelte Dosis Jaypirca ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Jaypirca ab und informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- juckender Ausschlag, Atembeschwerden, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen – Sie könnten eine allergische Reaktion auf das Arzneimittel haben.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Fieber, Schüttelfrost, Schwächegefühl oder Verwirrtheit, Husten, Erkältungs- oder Grippesymptome, Kurzatmigkeit, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen; dies könnten Anzeichen einer Infektion sein. Dazu könnten sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) wie Infektionen der Lunge (Pneumonie), der Nase, der Nasennebenhöhlen oder des Rachens (Infektion der oberen Atemwege) oder Infektionen der Harnwege (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) gehören.
- Blutungen, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können. Anzeichen können häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) wie Nasenbluten, Ansammlung von Blut im Gewebe (Hämatom) und blutunterlaufene Augen umfassen. Andere Anzeichen einer Blutung können rosafarbener oder brauner Urin, schwarzer oder blutiger Stuhl, Zahnfleischbluten, Blut im Erbrochenem oder blutiger Husten sein.
- Unregelmäßiger Herzschlag, schwacher oder unregelmäßiger Puls, Benommenheit, Kurzatmigkeit, Brustbeschwerden, da dies Symptome von Herzrhythmusstörungen sind (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden anderen Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit (Fatigue)
- niedrige Anzahl an Neutrophilen (eine Art von weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen; Neutropenie)
- häufiger oder weicher Stuhlgang (Durchfall)
- Blutergüsse
- Prellung
- Übelkeit
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), was zu Müdigkeit und blasser Haut führen kann
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- niedrige Blutplättchenzahl (Zellen, die die Blutgerinnung unterstützen; Thrombozytopenie)
- Ausschlag
- Bauchschmerzen
- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lymphozytose (eine überdurchschnittliche Menge an Lymphozyten, einer Art weißer Blutkörperchen, im Blut)
- winzige Blutflecken unter der Haut (Petechien)

Nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht bestimmt werden)

- Erhöhte Leberenzymwerte

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale **Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jaypirca aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jaypirca enthält

Der Wirkstoff ist Pirtobrutinib. Jede Filmtablette enthält 50 oder 100 mg Pirtobrutinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat; mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Jaypirca enthält Lactose“); Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 „Jaypirca enthält Natrium“); Magnesiumstearat; Siliciumdioxid-Hydrat
- Filmüberzug der Tablette: Hypromellose; Titandioxid; Triacetin; Indigocarmine (E132)

Wie Jaypirca aussieht und Inhalt der Packung

Jaypirca 50 mg liegt als blaue, gewölbte, dreieckige Filmtablette (Tablette) mit der Prägung „Lilly 50“ auf der einen und „6902“ auf der anderen Seite vor. Es ist in Blisterpackungen mit 28, 30 oder 84 Filmtabletten erhältlich.

Jaypirca 100 mg liegt als blaue, runde Tablette mit der Prägung „Lilly 100“ auf der einen Seite und „7026“ auf der anderen Seite vor. Es ist in Blisterpackungen mit 28, 30, 56, 60, 84 oder 168 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande.

Hersteller

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

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

België/Belgique/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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Pirtobrutinib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten zu Pirtobrutinib, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang zu einer positiven De-Challenge sowie Re-Challenge aufwiesen (einschließlich eines Falls mit mehrfach positiven Re-Challenges), hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Pirtobrutinib und einem Anstieg der Leberenzymwerte zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Pirtobrutinib enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pirtobrutinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Pirtobrutinib enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.