

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jaypirca 50 mg comprimidos recubiertos con película
Jaypirca 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jaypirca 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de pirtobrutinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 38 mg de lactosa (como monohidrato).

Jaypirca 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de pirtobrutinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 77 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Jaypirca 50 mg comprimidos recubiertos con película

Azul, 9 x 9 mm, comprimido en forma de triángulo arqueado grabado con "Lilly 50" en una cara y "6902" en la otra.

Jaypirca 100 mg comprimidos recubiertos con película

Azul, 10 mm, comprimido redondo grabado con "Lilly 100" en una cara y "7026" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Jaypirca en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Jaypirca debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada es de 200 mg de pirtobrutinib una vez al día.

La dosis de Jaypirca se debe interrumpir hasta la recuperación a grado 1 o a nivel basal cuando el paciente experimente el siguiente acontecimiento adverso:

- Neutropenia de grado 3 con fiebre y/o infección
- Neutropenia de grado 4 que dure ≥ 7 días
- Trombocitopenia de grado 3 con hemorragia
- Trombocitopenia de grado 4
- Toxicidad no hematológica de grado 3 o 4

La linfocitosis asintomática no se considera una reacción adversa, y los pacientes que experimenten este acontecimiento deben seguir tomando Jaypirca.

En el estudio clínico, los efectos adversos en un número limitado de pacientes se trataron mediante la reducción de la dosis (ver sección 5.1).

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si han transcurrido más de 12 horas desde que el paciente olvidó tomar una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis a la hora programada; no se debe tomar una dosis adicional. Si se producen vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino continuar con la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No existen datos en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Jaypirca en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Jaypirca es para uso oral.

El comprimido se debe tragar entero con un vaso de agua para asegurar un efecto uniforme (los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragar) y se puede tomar con o sin alimentos. Los pacientes deben tomar la dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones

Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Jaypirca. Las infecciones de grado 3 o superior notificadas con mayor frecuencia fueron neumonía, neumonía por COVID-19, COVID-19 y sepsis. Se debe considerar el tratamiento antimicrobiano profiláctico en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. En función del grado de infección y de si se produce con neutropenia, puede ser necesaria la interrupción de la dosis (ver sección 4.2).

Hemorragia

Se han producido hemorragias, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Jaypirca, con y sin trombocitopenia. Se han observado hemorragias graves de grado 3 o superior, incluyendo hemorragia gastrointestinal y hemorragia intracraneal. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hemorragia. Los pacientes que reciben anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario cuando se coadministre con Jaypirca y considerar la monitorización adicional de signos de hemorragia. No se ha estudiado el uso de Jaypirca con warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. Puede ser necesaria la interrupción de la dosis en caso de hemorragias de grado 3 o 4 (ver sección 4.2).

Se debe considerar el balance beneficio-riesgo de suspender Jaypirca durante 3 a 5 días antes y después de la cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Citopenias

Se produjeron citopenias de grado 3 o 4, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia en pacientes tratados con Jaypirca. Se deben monitorizar los recuentos sanguíneos completos de los pacientes durante el tratamiento según indicación médica. En función del grado de citopenia, puede ser necesaria la interrupción de la dosis (ver sección 4.2).

Fibrilación auricular/aleteo auricular

Se ha observado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con Jaypirca, particularmente en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular y/o múltiples comorbilidades cardiovasculares. Los signos y síntomas de fibrilación auricular y aleteo auricular deben ser monitorizados en los pacientes; realice un electrocardiograma de acuerdo a las indicaciones médicas. En función del grado de fibrilación auricular/aleteo auricular, puede ser necesaria la interrupción de la dosis (ver sección 4.2).

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido con frecuencia segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con Jaypirca, siendo los tipos más frecuentes los cánceres de piel distinto del melanoma. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen cánceres de piel y aconsejar protección frente a la exposición solar.

Síndrome de lisis tumoral

Rara vez se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con Jaypirca. Los pacientes con alto riesgo de SLT son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe evaluar a los pacientes por el posible riesgo de SLT y monitorizarlos estrechamente según esté clínicamente indicado.

Anticoncepción en mujeres en edad fértil y hombres

En base a los hallazgos en animales y en la genotoxicidad de pirtobrutinib (ver sección 5.3), pirtobrutinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante las 5 semanas posteriores a la última dosis de Jaypirca. A los hombres se les aconseja utilizar un método anticonceptivo efectivo y no tener hijos durante el tratamiento ni durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Jaypirca (ver sección 4.6).

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria de 200 mg, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pirtobrutinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, UGT1A8 y UGT1A9.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de pirtobrutinib

Inhibidores del CYP3A

En un estudio clínico, itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó el AUC de pirtobrutinib en un 48% y no modificó la C_{max} de pirtobrutinib. Este aumento de la exposición a pirtobrutinib no es clínicamente significativo. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de Jaypirca con inhibidores de CYP3A.

Inductores del CYP3A

En un estudio clínico, la rifampicina, un fuerte inductor del CYP3A, disminuyó el AUC y la C_{max} de pirtobrutinib en un 71 % y un 42 %, respectivamente. Aunque no se espera que esta disminución de la exposición a pirtobrutinib sea clínicamente significativa, si es posible se debe evitar los inductores fuertes del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Coadministración con medicamentos inhibidores de la bomba de protones

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de pirtobrutinib cuando se administró concomitantemente con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones.

Efectos de pirtobrutinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos (aumento de la concentración plasmática)

Sustratos de CYP2C8

Pirtobrutinib es un inhibidor moderado de CYP2C8. Pirtobrutinib aumentó el AUC y la C_{max} de repaglinida (un sustrato de CYP2C8) en un 130 % y un 98 %, respectivamente. Por tanto, dado que pirtobrutinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C8, se recomienda precaución cuando se coadministre con sustratos de CYP2C8 (por ejemplo, repaglinida, dasabuvir, selexipag, rosiglitazona, pioglitazona y montelukast).

Sustratos de la BCRP

Pirtobrutinib es un inhibidor moderado de la BCRP. Pirtobrutinib aumentó el AUC y la C_{max} de la rosuvastatina (un sustrato de la BCRP) en un 140 % y un 146 %, respectivamente. Por tanto, dado que pirtobrutinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la BCRP, se recomienda precaución al coadministrar sustratos de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina). Si no se

puede evitar la coadministración con sustratos de BCRP de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, metotrexato a dosis altas, mitoxantrona), se debe considerar una estrecha vigilancia clínica.

Sustratos de la P-gp

Pirtobrutinib es un inhibidor débil de la P-gp. Pirtobrutinib aumentó el AUC y la C_{max} de digoxina (un sustrato de P-gp) en un 35% y un 55%, respectivamente. Por tanto, pirtobrutinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la P-gp. Si no se puede evitar la administración conjunta con sustratos de P-gp de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, dabigatrán etexilato y digoxina), se debe considerar una estrecha vigilancia clínica.

Sustratos de CYP2C19

Pirtobrutinib es un inhibidor débil de CYP2C19. Pirtobrutinib aumentó el AUC y la C_{max} de omeprazol (un sustrato de CYP2C19) en un 56% y un 49%, respectivamente. Por tanto, pirtobrutinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2C19. Si no se puede evitar la coadministración con sustratos de CYP2C19 de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, fenobarbital y mefenitoína), se debe considerar una estrecha vigilancia clínica.

Sustratos de CYP3A

Pirtobrutinib es un inhibidor débil de CYP3A. Pirtobrutinib aumentó el AUC y la C_{max} de midazolam administrado por vía oral (sustrato sensible de CYP3A) en un 70% y un 58%, respectivamente. Pirtobrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de midazolam administrado por vía intravenosa. Por tanto, pirtobrutinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A. Si no se puede evitar la coadministración con sustratos de CYP3A de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, alfentanilo, midazolam, tacrolimus), se debe considerar una estrecha vigilancia clínica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

En base a los hallazgos en animales y en la genotoxicidad de pirtobrutinib (ver sección 5.3), pirtobrutinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 5 semanas siguientes a la última dosis de Jaypirca. A los hombres se les aconseja utilizar un método anticonceptivo eficaz y no concebir un hijo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Jaypirca (ver sección 4.4).

Embarazo

No existen datos del uso de Jaypirca en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Jaypirca no se debe utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si pirtobrutinib se excreta en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jaypirca y durante una semana después de la última dosis de Jaypirca.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de pirtobrutinib en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Jaypirca tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado casos de fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes durante el tratamiento con Jaypirca y se deben tener en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado son: fatiga (26,3 %), neutropenia (22,8 %), diarrea (22,1 %) y contusión (19,0 %).

Las reacciones adversas graves (Grado ≥ 3) más frecuentes son: neutropenia (19,7 %), anemia (7,9 %) y trombocitopenia (6,6 %).

La frecuencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas es del 1,2 % y la frecuencia de reducciones de dosis debido a reacciones adversas es del 3,3 %.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más de 2 pacientes) que conducen a una reducción de la dosis son neutropenia (1,8 %), fatiga (0,4 %), trombocitopenia (0,3 %), anemia (0,3 %) y erupción cutánea (0,3 %). Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más de 2 pacientes) que conducen a la interrupción de la dosis son neutropenia (0,4 %) y neumonía (0,3 %).

Se han producido reacciones adversas graves asociadas a Jaypirca en el 11,3 % de los pacientes y las reacciones adversas graves más frecuentes (ocurridas en ≥ 1 % de los pacientes) fueron neumonía (4,7 %), neutropenia (2,2%), anemia (1,7 %) e infección del tracto urinario (1,0 %).

Se han observado reacciones adversas mortales en el 0,3 % de los pacientes (2 pacientes) por neumonía y en el 0,1% de los pacientes (1 paciente) por hemorragia.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Jaypirca utilizado en monoterapia a partir de los datos de estudios clínicos. Las RAM se basan en los datos agrupados de 583 pacientes tratados con Jaypirca en monoterapia con 200 mg al día de dosis inicial sin aumento de dosis en un estudio clínico de fase 1/2. Los pacientes fueron tratados por LCM, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y otros linfomas No Hodgkin (LNH). Los pacientes estuvieron expuestos a Jaypirca durante una mediana de 8 meses. Las RAM se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las RAM se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1: RAM de pacientes tratados con Jaypirca en monoterapia a 200 mg al día

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	RAM	Frecuencia (%) (cualquier grado)	Grado $\geq 3^c$ (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuentes (8,2)	5,1
	Infección del tracto urinario	Frecuentes (6,9)	0,7
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuentes (5,0)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^b	Muy frecuentes (22,1)	19,2
	Trombocitopenia ^b	Muy frecuentes (12,9)	7,0
	Anemia ^b	Muy frecuentes (14,4)	8,2
	Linfocitosis ^b	Frecuentes (5,1)	3,1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes (9,8)	0,3

Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular/aleteo auricular	Frecuentes (2,7)	1,0
Trastornos vasculares	Hemorragia ^b	Muy frecuentes (16,8)	2,4
	Hematuria	Frecuentes (3,1)	0,0
	Epistaxis	Frecuentes (3,8)	0,2
	Hematoma	Frecuentes (1,9)	0,2
	Moratones	Muy frecuentes (21,8)	
	Contusión	Muy frecuentes (18,2)	
Trastornos gastrointestinales	Petequias	Frecuentes (4,6)	
	Diarrea	Muy frecuentes (19,9)	0,9
	Dolor abdominal	Muy frecuentes (10,3)	1,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Náuseas	Muy frecuentes (14,1)	
	Urticaria ^b	Muy frecuentes (11,7)	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes (12,2)	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (23,7)	1,2

^a Las frecuencias se derivan de la exposición a Jaypirca en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B

^b Incluye términos múltiples de reacciones adversas

^c Asignación del grado de severidad en función de los Criterios Terminológicos Comunes para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se alcanzó la dosis máxima tolerada en el estudio de fase 1 en el que los pacientes recibieron dosis repetidas de hasta 300 mg una vez al día. En estudios con voluntarios sanos, no se observó toxicidad relacionada con la dosis cuando se administró una dosis única máxima de 900 mg. No se han establecido los signos y síntomas de sobredosis de pirtobrutinib y no existe un tratamiento específico para la sobredosis de pirtobrutinib.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes y administrarles un tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: **no se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

Pirtobrutinib es un inhibidor reversible no covalente de la BTK. La BTK es una proteína de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR, por sus siglas en inglés) y del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK provoca la activación de las vías

necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Pirtobrutinib se une a la BTK natural y a la BTK con mutaciones C481, lo que provoca la inhibición de la actividad quinasa de la BTK.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

El efecto de una dosis única de 900 mg de pirtobrutinib sobre el intervalo QT corregido (QTc) se evaluó en un estudio con placebo y controles positivos en 30 sujetos sanos. La dosis seleccionada equivale aproximadamente a 2 veces más que las concentraciones alcanzadas en estado estacionario con la dosis recomendada de 200 mg una vez al día. Pirtobrutinib no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el cambio en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) (es decir, >10 ms) y no hubo relación entre la exposición a pirtobrutinib y el cambio en el intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Jaypirca se evaluó en pacientes adultos con LCM en un estudio clínico de fase 1/2 multicéntrico, abierto y de un único grupo: Estudio 18001 (BRUIN). El estudio incluyó dos partes: una fase 1 de escalada de dosis, en la que se investigó el intervalo de dosis de pirtobrutinib en monoterapia de 25 mg a 300 mg una vez al día, y una fase 2 de ampliación de dosis. El objetivo principal de la parte de fase 1 era determinar la dosis de fase 2 recomendada de pirtobrutinib, que resultó ser de 200 mg una vez al día, sin que se estableciera una dosis máxima tolerada. El objetivo principal de la parte de fase 2 era evaluar la actividad antitumoral de pirtobrutinib basándose en la tasa de respuesta global evaluada por un comité de revisión independiente. Los pacientes recibieron Jaypirca por vía oral diariamente hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El estudio 18001 reclutó y trató a un total de 164 pacientes con diagnóstico de LCM y el conjunto de análisis primario (PAS, por sus siglas en inglés, *primary analysis set*) para la evaluación de la eficacia se basó en los primeros 90 pacientes con LCM reclutados que no tenían afectación conocida del sistema nervioso central (SNC), fueron tratados con un inhibidor BTK previo, habían recibido una o más dosis de Jaypirca y tenían al menos una localización de enfermedad radiográficamente medible. La mediana de edad fue de 70 años (rango: 46 a 87 años), el 80 % eran varones, el 84,4 % eran blancos, el 67,8 % tenían un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 y el 31,1 % tenían un estado funcional ECOG de 1. Los pacientes tenían una mediana de 3 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 8), siendo la causa de discontinuación del inhibidor de BTK previo más reciente la progresión en el 81,1 % de los pacientes y la intolerancia en el 13,3 % de los pacientes. El 95,6 % de los pacientes recibió tratamiento previo anti CD20, el 87,8 % quimioterapia, el 18,9 % trasplante autólogo de células madre, el 4,4 % trasplante alogénico de células madre, el 15,6 % inhibidor de BCL2 previo y el 4,4 % recibió tratamiento previo con células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T). El 38,9 % de los pacientes presentaba afectación extra ganglionar y el 26,7 % tenía una masa tumoral mayor o igual a 5 cm. La puntuación del Índice Pronóstico Internacional simplificado de LCM (sMIPI, por sus siglas en inglés) fue baja en el 22,2 %, intermedia en el 55,6 % y alta en el 22,2 % de los pacientes.

De los 164 pacientes con LCM incluidos en el estudio 18001, se redujo la dosis en 9 pacientes, incluidos 6 respondedores que pudieron seguir en tratamiento y mantener una respuesta duradera tras reducciones de dosis al día de 150 mg (3), 100 mg (2) y 50 mg (1).

La eficacia de Jaypirca se basó en una respuesta evaluada de acuerdo con los criterios de Lugano de 2014 para el linfoma maligno. En la tabla 2 se resumen los resultados de eficacia de los pacientes que recibieron al menos un inhibidor de BTK previo y que se incluyeron en el estudio de evaluación de la eficacia. De los 90 pacientes incluidos en el PAS, 79 recibieron al menos 1 dosis de 200 mg al día. De estos 79 pacientes, 77 empezaron con 200 mg al día, 1 dosis incrementada a partir de una dosis menor y 1 dosis reducida a partir de una dosis superior. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 5,24 meses (rango: 0,2 a 39,6 meses). Entre los 51 pacientes que respondieron, la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 1,84 meses (intervalo: 1,0 a 7,5 meses).

Aunque los análisis de subgrupos representan un número limitado de pacientes, se observaron resultados de eficacia clínicamente significativos en subgrupos importantes, incluidos los pacientes que interrumpieron el tratamiento previo con inhibidores de BTK debido a intolerancia o progresión e independientemente del número y tipo de tratamientos previos.

Tabla 2: Resumen de los datos de eficacia en el estudio 18001 para pacientes con LCM que recibieron al menos un inhibidor de BTK previo

	Pirtobrutinib N=90
Tasa respuesta objetiva (Respuesta completa + respuesta parcial)	
Tasa – porcentaje (IC 95 %)	56,7 (45,8; 67,1)
RC – porcentaje	18,9
RP – porcentaje	37,8
Duración de la respuesta	
Mediana - meses (IC 95 %)	17,61 (7,29; 27,24)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, NE = no estimable, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial.

Fecha corte de datos: 29 julio 2022. La mediana del tiempo de seguimiento para la duración de la respuesta fue de 12,68 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Jaypirca en todos los subconjuntos de la población pediátrica en neoplasias de linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se caracterizó la farmacocinética de pirtobrutinib en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Las dosis oscilaron entre 25 mg y 300 mg una vez al día (de 0,125 a 1,5 veces la dosis recomendada de 200 mg una vez al día), hasta dosis únicas de 900 mg. El aumento de la exposición plasmática fue aproximadamente proporcional a la dosis. El estado estacionario se alcanzó a los 5 días de la administración de una dosis diaria, y en los pacientes con cáncer el coeficiente de acumulación medio [coeficiente de variación (CV %)] tras la administración de 200 mg una vez al día fue de 1,63 (26,7 %) basado en el AUC. Se atribuyeron tres factores de los pacientes a los cambios en la PK de pirtobrutinib: peso corporal, albúmina sérica y TFG_e absoluta. Se prevé que un aumento del peso corporal de 70 kg a 120 kg aumente el aclaramiento de pirtobrutinib en un 24 %; se prevé que una disminución de la TFG_e absoluta de 90 ml/min a 30 ml/min reduzca el aclaramiento de pirtobrutinib en un 16 %; y se prevé que una disminución de la albúmina sérica de 40 g/l a 30 g/l aumente el aclaramiento de pirtobrutinib en un 21 %. Es poco probable que estos factores por sí solos produzcan cambios significativos en la PK de pirtobrutinib y no se recomiendan ajustes de dosis.

La media (CV %) del AUC y la C_{max} en estado estacionario fue de 91 100 h*ng/ml (41 %) y 6480 ng/ml (26 %), respectivamente, a la dosis recomendada de 200 mg una vez al día en pacientes con cáncer.

A la dosis recomendada, pirtobrutinib alcanza exposiciones farmacocinéticas que pueden superar el IC₉₆ de la BTK en el nivel mínimo y, por tanto, proporcionar una inhibición tónica de la diana BTK durante todo el periodo de administración de una dosis diaria, independientemente de la tasa intrínseca de recambio de la BTK.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de pirtobrutinib tras una dosis oral única de 200 mg es del 85,5 % en sujetos sanos. El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es de aproximadamente 2 horas tanto en pacientes con cáncer como en sujetos sanos. La absorción no depende del pH.

Efecto de la comida

Una comida rica en grasas y calorías administrada a sujetos sanos disminuyó la C_{max} de pirtobrutinib en un 23 % y retrasó la t_{max} en 1 hora. No hubo ningún efecto sobre el AUC de pirtobrutinib. Pirtobrutinib puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución central de pirtobrutinib es de 29,0 l en pacientes con cáncer. La unión a proteínas plasmáticas es del 96 % y fue independiente de la concentración entre 0,5 y 50 μ M. En el plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia renal grave, la unión a proteínas fue del 96 %. La relación media sangre/plasma es de 0,79.

Biotransformación

El metabolismo hepático es la principal vía de eliminación de pirtobrutinib. Pirtobrutinib se metaboliza en varios metabolitos inactivos por CYP3A4, UGT1A8 y UGT1A9. No se observó ningún efecto clínicamente significativo de la modulación del CYP3A en la exposición a pirtobrutinib.

Pirtobrutinib inhibe CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4 *in vitro* e inhibe mínimamente CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2D6 a 60 μ M. Pirtobrutinib induce CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 y CYP2B6 *in vitro*.

Pirtobrutinib inhibe mínimamente UGT1A1 *in vitro* con un IC₅₀ = 18 μ M.

Coadministración con sustratos/inhibidores del transporte

Los estudios *in vitro* indicaron que pirtobrutinib es un sustrato de la P-gp y la BCRP.

Pirtobrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y la BCRP. Pirtobrutinib afectó a la PK de digoxina, un sustrato de la P-gp, y rosuvastatina, un sustrato de la BCRP, en estudios clínicos (ver sección 4.5).

Eliminación

El aclaramiento aparente medio de pirtobrutinib es de 2,04 l/h con una semivida efectiva de aproximadamente 19 horas. Tras una dosis única radiomarcada de pirtobrutinib 200 mg en sujetos sanos, el 37 % de la dosis se recuperó en heces (18 % inalterado) y el 57 % en orina (10 % inalterado).

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza y peso corporal

En base a un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con cáncer, la edad (intervalo de 27 a 95 años), la raza, el sexo y el peso corporal (intervalo de 35,7 a 152,5 kg) no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a pirtobrutinib.

Insuficiencia renal

En un análisis de PK poblacional de pacientes con cáncer, pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min) o moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min), el aclaramiento de pirtobrutinib fue de un 16 % a un 27 % inferior en comparación con el aclaramiento en pacientes con función renal normal, dando lugar a una exposición esperada de $AUC = 94\ 100\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $C_{\text{max}} = 6680\ \text{ng}/\text{ml}$ en pacientes con insuficiencia renal leve (16-19 % superior en comparación con los pacientes con función renal normal) y $AUC = 108\ 000\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $C_{\text{max}} = 7360\ \text{ng}/\text{ml}$ en pacientes con insuficiencia renal moderada (28 a 36 % superior en comparación con los pacientes con función renal normal).

En un estudio de farmacología clínica en voluntarios sanos, el aclaramiento aparente fue un 35 % inferior en cuatro participantes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a < 30 ml/min) en comparación con ocho participantes con función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min), lo que dio lugar a exposiciones de $AUC_{0-\text{inf}} = 115\ 000\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $C_{\text{max}} = 2980\ \text{ng}/\text{ml}$ (62 % superior y 7 % inferior, respectivamente, en comparación con la función renal normal).

No se estudiaron pacientes con enfermedad renal en fase terminal que recibían diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No hubo diferencias clínicamente significativas en la PK de pirtobrutinib para ningún grado de alteración hepática (por Child-Pugh A, B y C o cualquier bilirrubina total y cualquier AST). En un estudio específico de insuficiencia hepática, el AUC medio y la C_{max} de pirtobrutinib fueron similares entre sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), el AUC fue un 15 % inferior en comparación con la función hepática normal y la C_{max} fue similar. En sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh-C), el AUC de pirtobrutinib fue un 21 % inferior y la C_{max} media fue un 24 % inferior en comparación con sujetos con función hepática normal. La fracción de pirtobrutinib en los sujetos aumentó en general a medida que aumentaba la gravedad de la alteración hepática. Por tanto, después de corregir los parámetros de exposición PK de pirtobrutinib con fracción libre, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros de exposición PK de pirtobrutinib no ligado (AUC_u y $C_{\text{max},u}$) entre sujetos con cualquier grado de insuficiencia hepática y función hepática normal.

Población pediátrica

No se realizaron estudios farmacocinéticos con pirtobrutinib en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de dosis repetidas se observó una disminución de la respuesta de anticuerpos dependientes de células T en ratas (a 0,69 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 200 mg basada en el AUC) y lesiones corneales de leves a mínimas en perros (a 0,42 veces la exposición humana).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pirtobrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames). Pirtobrutinib fue aneugénico en dos ensayos de micronúcleos *in vitro* utilizando linfocitos de sangre periférica humana. Pirtobrutinib no tuvo efecto en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata a dosis de hasta 2000 mg/kg (dosis única), lo que supone una exposición aproximadamente 11 veces superior (considerando el valor C_{max} no ligado en animales hembras) a la exposición humana a 200 mg.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pirtobrutinib.

Embriotoxicidad/teratogenicidad

En estudios de reproducción animal, la administración de pirtobrutinib a ratas en gestación durante la organogénesis produjo una disminución del peso fetal, mortalidad embrionaria y malformaciones

fetales a exposiciones maternas 3,0 veces superiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 200 mg basada en el AUC.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con pirtobrutinib. En estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 3 meses de duración, pirtobrutinib no tuvo efectos sobre los órganos reproductores masculinos a una exposición humana de 0,69 veces y 0,42 veces en ratas y perros, respectivamente, a la dosis recomendada de 200 mg basada en el AUC. Pirtobrutinib no tuvo efectos sobre los órganos reproductores femeninos a una exposición humana 4,0 veces y 0,42 veces mayor en ratas y perros, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Succinato acetato de hipromelosa
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Sílice coloidal hidratada

Recubrimiento con película

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Triacetina
Índigo carmín (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jaypirca 50 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de policloruro de vinilo/policlorotrifluoroetileno sellados con una lámina de aluminio en envases de 28, 30 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Jaypirca 100 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de policloruro de vinilo/policlorotrifluoroetileno sellados con una lámina de aluminio en envases de 28, 30, 56, 60, 84 o 168 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de pirtobrutinib en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM), el informe del estudio clínico de fase 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN LCM-321) que compara pirtobrutinib con el inhibidor de BTK elegido por el investigador en pacientes con LCM no tratados previamente con inhibidores de BTK, se debe presentar antes del	31 diciembre 2026

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jaypirca 50 mg comprimidos recubiertos con película
pirtobrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de pirtobrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1738/001 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/002 (30 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/003 (84 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jaypirca 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jaypirca 50 mg comprimidos
pirtobrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jaypirca 100 mg comprimidos recubiertos con película
pirtobrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de pirtobrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
168 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1738/004 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/005 (30 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/006 (56 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/007 (60 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/008 (84 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/23/1738/009 (168 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jaypirca 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jaypirca 100 mg comprimidos
pirtobrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Jaypirca 50 mg comprimidos recubiertos con película Jaypirca 100 mg comprimidos recubiertos con película pirtobrutinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jaypirca y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jaypirca
3. Cómo tomar Jaypirca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jaypirca
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jaypirca y para qué se utiliza

Jaypirca es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo pirtobrutinib. Perteneciente a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

Se utiliza solo (monoterapia) para tratar el linfoma de células del manto (LCM) en pacientes adultos que han sido tratados previamente con otro inhibidor de BTK. El LCM es un cáncer agresivo (de crecimiento rápido) de un tipo de glóbulo blanco llamado linfocitos B. Los linfocitos B son parte del sistema inmune (las defensas naturales del cuerpo). Este medicamento se utiliza cuando el cáncer ha reaparecido (recaída) o el tratamiento no ha funcionado (refractario).

Cómo actúa Jaypirca

En el LCM, Jaypirca actúa bloqueando BTK, una proteína del cuerpo que ayuda a las células del LCM a crecer y sobrevivir. Bloqueando BTK, Jaypirca ayuda a destruir estas células y puede reducir su número, lo que puede ralentizar el empeoramiento del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jaypirca

No tome Jaypirca

- si es alérgico a pirtobrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Jaypirca:

- Si tiene una infección o tiene un mayor riesgo de desarrollar una infección oportunista (infecciones observadas en pacientes con un sistema inmune debilitado). Su médico puede darle medicamentos para tratar o prevenir infecciones.
- Si tiene o alguna vez ha tenido hematomas o hemorragias atípicas o está tomando algún medicamento o suplementos que puedan aumentar su riesgo de sangrado. Ver sección “Otros medicamentos y Jaypirca” a continuación.
- Si ha tenido recientemente recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones) o plaquetas (componentes que ayudan a la coagulación de la sangre).
- Si se ha sometido recientemente a una cirugía o va a someterse a una intervención quirúrgica. Es posible que su médico le pida que deje de tomar Jaypirca durante un corto periodo de tiempo (3 a 5 días) antes y después de la intervención.
- Si tiene o alguna vez ha tenido latidos cardíacos irregulares o tiene otros problemas cardíacos y/o de los vasos sanguíneos, tales como presión arterial alta, antecedentes de un infarto de miocardio o daño en las válvulas cardíacas.

Puede contraer infecciones durante el tratamiento con Jaypirca. Contacte con su médico si tiene fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, dolor de cuerpo, tos, síntomas de resfriado o gripe, se siente cansado, le falta el aire, tiene dolor o sensación de ardor al orinar. Estos podrían ser signos de una infección.

Consulte a su médico si desarrolla una nueva lesión o cualquier cambio en la apariencia de un área de la piel, ya que el tratamiento con Jaypirca puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer de piel. Use protección solar y hágase exámenes dermatológicos periódicos.

Durante el tratamiento con Jaypirca, raras veces se han notificado niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre causadas por la descomposición rápida de las células cancerosas, conocidas como el síndrome de lisis tumoral (SLT). Esto puede provocar cambios en la función renal, latidos cardíacos inusuales o convulsiones. Su médico u otro profesional sanitario puede realizar análisis de sangre para detectar SLT.

Durante el tratamiento, su médico le controlará los signos y síntomas de hemorragia (ver sección 4) y controlará sus recuentos de células sanguíneas.

Su médico puede controlar su ritmo cardíaco durante el tratamiento por si hubiera irregularidades.

Niños y adolescentes

No administre Jaypirca a niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Jaypirca

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Jaypirca puede hacer que sangre más fácilmente. Esto significa que debe informar a su médico si toma otros medicamentos que aumentan su riesgo de sangrado. Esto incluye medicamentos como:

- ácido acetilsalicílico (aspirina) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y naproxeno,
- anticoagulantes como warfarina, heparina y otros medicamentos para tratar o prevenir los coágulos sanguíneos,
- suplementos que pueden aumentar su riesgo de sangrado, como aceite de pescado, vitamina E o semillas de lino.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Jaypirca.

Informe a su médico o farmacéutico si toma alguno de los siguientes medicamentos, ya que Jaypirca puede afectar a la eficacia de estos medicamentos:

- Repaglinida, rosiglitazona o pioglitazona (utilizados para tratar la diabetes)
- Dasabuvir (utilizado para la infección por hepatitis C)
- Selexipag (utilizado para tratar un tipo de presión arterial alta en los pulmones llamada hipertensión arterial pulmonar)
- Rosuvastatina (una estatina, un tipo de medicamento para tratar el colesterol alto)
- Montelukast (utilizado para tratar el asma)
- Digoxina (utilizada para tratar trastornos del corazón)
- Dabigatrán etexilato (un anticoagulante, un tipo de medicamento que se utiliza para prevenir los coágulos sanguíneos)
- Fenobarbital (un barbitúrico, un tipo de medicamento que se utiliza para tratar las convulsiones)
- Mefenitoína, fenitoína y carbamazepina (un tipo de medicamento que se usa para tratar las convulsiones)
- Midazolam (sedante)
- Alfentanilo (medicamento utilizado para anestesia)
- Tacrolimus (utilizado para prevenir el rechazo de órganos y enfermedades de la piel)
- Rifampicina (antibiótico)
- Metotrexato (medicamento utilizado para tratar otros tipos de cáncer o trastornos del sistema inmune)
- Mitoxantrona (medicamento utilizado para tratar otros tipos de cáncer)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No use Jaypirca durante el embarazo. Si es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 5 semanas después de su última dosis de Jaypirca. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.

Si es hombre, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Jaypirca.

No dé el pecho a su hijo mientras toma Jaypirca y durante una semana después de su última dosis de Jaypirca. Se desconoce si Jaypirca pasa a la leche materna.

Se desconoce si Jaypirca tendrá un efecto sobre la fertilidad. Hable con su médico o farmacéutico para que le aconseje si está planeando tener un bebé.

Conducción y uso de máquinas

Jaypirca tiene un efecto menor sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es posible que sienta cansancio, mareo o debilidad después de tomar Jaypirca y esto puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Jaypirca contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Jaypirca contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria de 200 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Jaypirca

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Jaypirca es 200 mg una vez al día.

Si experimenta ciertos efectos adversos mientras está tomando Jaypirca, su médico puede suspender el tratamiento temporalmente o reducir su dosis.

Jaypirca se debe tomar aproximadamente a la misma hora todos los días. Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos. Trague el comprimido entero con un vaso de agua. No mastique, triture ni divida los comprimidos antes de tragar para asegurarse de recibir la dosis correcta.

Si toma más Jaypirca del que debe

Si ha tomado más Jaypirca del que debe, contacte con un médico o acuda inmediatamente a un hospital para que le aconsejen. Lleve consigo los comprimidos y este prospecto. Es posible que necesite tratamiento médico.

Si olvidó tomar Jaypirca

- Si han pasado menos de 12 horas después de la hora habitual para tomar una dosis, tome de inmediato la dosis que olvidó. Tome la siguiente dosis al día siguiente a la hora programada habitual.
- Si han pasado más de 12 horas después de la hora habitual para tomar una dosis, omita la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis al día siguiente a la hora programada habitual.
- No tome una dosis doble de Jaypirca para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora programada habitual.
- No tome una dosis doble de Jaypirca si experimenta vómitos. Tome la siguiente dosis a la hora programada habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Jaypirca y avise inmediatamente a un médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- erupción cutánea con bultos y picor, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, ya que puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Contacte inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- fiebre, escalofríos, sensación de debilidad o confusión, tos, síntomas de resfriado o gripe, dificultad para respirar, dolor o sensación de ardor al orinar; estos podrían ser signos de una infección. Estos podrían incluir los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) de infección del pulmón (neumonía), nariz, senos paranasales o garganta (infección del tracto respiratorio superior) o del tracto urinario.
- sangrado, que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. Los signos pueden incluir los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) de hemorragia nasal y acumulación de sangre debajo del tejido (hematoma). Otros signos de sangrado pueden incluir orina de color rosado o marrón, sangrado en el tejido que recubre el ojo, heces negras o heces con sangre, sangrado de las encías, vómitos o tos con sangre.

- latidos cardíacos irregulares, pulso débil o irregular, mareo, dificultad para respirar, malestar en el pecho ya que estos son síntomas de trastornos de la frecuencia cardíaca (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- cansancio (fatiga)
- niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones; neutropenia)
- heces blandas o frecuentes (diarrea)
- hematomas
- contusión
- sentirse mareado (náuseas)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), que puede causar cansancio y piel pálida
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- descenso del recuento de plaquetas en sangre (células que ayudan a la coagulación de la sangre; trombocitopenia)
- erupción
- dolor de barriga (abdominal)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- linfocitosis (una cantidad superior a la normal de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco, en la sangre)
- pequeñas manchas de sangre debajo de la piel (petequias)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jaypirca

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de “CAD” y “EXP” respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jaypirca

El principio activo es pirtobrutinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 50 o 100 mg de pirtobrutinib.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: succinato acetato de hipromelosa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2 "Jaypirca contiene lactosa"), croscarmelosa sódica (ver sección 2 "Jaypirca contiene sodio"), estearato de magnesio, sílice coloidal hidratada.
- Recubrimiento con película: hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina; índigo carmín (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Jaypirca 50 mg se suministra como comprimidos recubiertos con película (comprimidos) azules, en forma de triángulo arqueado, marcados con "Lilly 50" en una cara y "6902" en la otra. Está disponible en blísteres de 28, 30 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Jaypirca 100 mg se suministra como comprimidos redondos de color azul marcados con "Lilly 100" en una cara y "7026" en la otra. Está disponible en blísteres de 28, 30, 56, 60, 84 o 168 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA
DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.