

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jaypirca 50 mg compresse rivestite con film
Jaypirca 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jaypirca 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di pirtobrutinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 38 mg di lattosio (come monoidrato).

Jaypirca 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di pirtobrutinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 77 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jaypirca 50 mg compresse rivestite con film

Compressa blu, di 9 x 9 mm, a forma di triangolo con bordi arcuati, con impresso "Lilly 50" su un lato e "6902" sull'altro.

Jaypirca 100 mg compresse rivestite con film

Compressa blu, di 10 mm, rotonda, con inciso "Lilly 100" su un lato e "7026" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Jaypirca in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma a cellule mantellari (*mantle cell lymphoma*, MCL) recidivante o refrattario che sono stati precedentemente trattati con un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Jaypirca in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) recidivante o refrattaria che sono stati precedentemente trattati con un inibitore di BTK.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Jaypirca deve essere iniziata e supervisionata da medici esperti nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 200 mg di pirtobrutinib una volta al giorno (QD).

La somministrazione di Jaypirca deve essere interrotta fino a risoluzione al grado 1 o al basale quando il paziente manifesta uno dei seguenti eventi:

- neutropenia di grado 3 con febbre e/o infezione
- neutropenia di grado 4 di durata ≥ 7 giorni
- trombocitopenia di grado 3 con sanguinamento
- trombocitopenia di grado 4
- tossicità non ematologica di grado 3 o 4

La linfocitosi asintomatica non è considerata una reazione avversa e i pazienti che manifestano questo evento devono continuare ad assumere Jaypirca.

Negli studi clinici, gli eventi avversi in un numero limitato di pazienti sono stati gestiti mediante la riduzione della dose (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere continuato fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile.

Dose saltata

Se sono trascorse più di 12 ore da quando è stata saltata una dose, il paziente deve essere istruito a prendere la dose successiva all'orario programmato; non deve essere assunta una dose aggiuntiva. In caso di vomito, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva ma continuare con la dose successiva programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun adeguamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun adeguamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Non ci sono dati nei pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun adeguamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Jaypirca nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Jaypirca è per uso orale.

La compressa deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua per garantire un rendimento costante (i pazienti non devono masticare, frantumare o dividere le compresse prima di deglutirle) e può essere assunta con o senza cibo. I pazienti devono assumere la dose all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

Nei pazienti trattati con Jaypirca si sono verificate infezioni gravi, inclusi casi fatali. Le infezioni di grado 3 o superiore più frequentemente riportate sono state infezione polmonare, polmonite da COVID-19, COVID-19 e sepsi. La terapia antibiotica profilattica deve essere presa in considerazione nei pazienti a maggior rischio di infezioni opportunistiche. Sulla base del grado dell'infezione e se si verifica con neutropenia, può essere necessaria l'interruzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia

Eventi di sanguinamento, inclusi casi fatali, si sono verificati nei pazienti trattati con Jaypirca, con e senza trombocitopenia. Sono stati osservati eventi di sanguinamento maggiori, di grado 3 o superiore, inclusi sanguinamento gastrointestinale ed emorragia intracranica. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di sanguinamento. I pazienti che assumono anticoagulanti o agenti antiaggreganti piastrinici possono essere a maggior rischio di emorragia. I rischi e i benefici della terapia anticoagulante o anti-piastrinica devono essere considerati quando somministrata insieme a Jaypirca e deve essere preso in considerazione un monitoraggio aggiuntivo per i segni di sanguinamento. L'uso di Jaypirca non è stato studiato con warfarin o altri antagonisti della vitamina K. Può essere necessaria l'interruzione della dose per eventi emorragici di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio-beneficio della sospensione di Jaypirca per 3-5 giorni prima e dopo un intervento chirurgico deve essere considerato a seconda del tipo di intervento chirurgico e del rischio di sanguinamento.

Citopenie

Nei pazienti trattati con Jaypirca si sono verificate citopenie di grado 3 o 4, incluse neutropenia, anemia e trombocitopenia. L'esame emocromocitometrico deve essere monitorato durante il trattamento come clinicamente indicato. Può essere necessaria l'interruzione della dose in base al grado della citopenia (vedere paragrafo 4.2).

Fibrillazione atriale/flutter atriale

Fibrillazione atriale e flutter atriale sono stati osservati nei pazienti trattati con Jaypirca, in particolare nei pazienti con una storia di fibrillazione atriale e/o comorbidità cardiovascolari multiple. Devono essere monitorati i segni e i sintomi della fibrillazione atriale e del flutter atriale; richiedere un elettrocardiogramma come clinicamente indicato. Può essere necessaria l'interruzione della dose in base al grado della fibrillazione atriale/flutter atriale (vedere paragrafo 4.2).

Seconde malignità primitive

Nei pazienti trattati con Jaypirca si sono comunemente verificate seconde malignità primitive, delle quali i tipi più frequenti sono i tumori cutanei non-melanoma. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di tumori della pelle e deve essere consigliata la protezione dall'esposizione al sole.

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome*, TLS) è stata segnalata raramente durante la terapia con Jaypirca. I pazienti ad alto rischio di TLS sono quelli con elevato carico tumorale prima del trattamento. I pazienti devono essere valutati per il possibile rischio di TLS e attentamente monitorati come clinicamente indicato.

Contracezione nelle donne in età fertile e negli uomini

In base ai risultati negli animali e alla genotossicità di pirtobrutinib (vedere paragrafo 5.3), pirtobrutinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 5 settimane dopo l'ultima dose di Jaypirca. Si consiglia agli uomini di utilizzare un metodo contraccettivo efficace e di non procreare durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di Jaypirca (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose giornaliera di 200 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Pirtobrutinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4, UGT1A8 e UGT1A9.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di pirtobrutinib

Inibitori di CYP3A

In uno studio clinico, itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha aumentato l'AUC di pirtobrutinib del 48 % e non ha modificato la C_{max} di pirtobrutinib. Questo aumento dell'esposizione a pirtobrutinib non è clinicamente significativo. Pertanto, non è necessario alcun adeguamento della dose di Jaypirca con gli inibitori di CYP3A.

Induttori di CYP3A

In uno studio clinico, rifampicina, un potente induttore di CYP3A, ha ridotto l'AUC e la C_{max} di pirtobrutinib rispettivamente del 71 % e del 42 %. Sebbene non si preveda che questa riduzione dell'esposizione a pirtobrutinib sia clinicamente significativa, se possibile evitare forti induttori di CYP3A (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina).

Somministrazione concomitante con inibitori di pompa protonica

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di pirtobrutinib quando somministrato in concomitanza con omeprazolo, un inibitore di pompa protonica.

Effetti di pirtobrutinib sulla farmacocinetica di altri medicinali (aumento della concentrazione plasmatica)

Substrati di CYP2C8

Pirtobrutinib è un inibitore moderato di CYP2C8. Pirtobrutinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} di repaglinide (un substrato di CYP2C8) rispettivamente del 130 % e del 98 %. Pertanto, poiché pirtobrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP2C8, si consiglia cautela nella co-somministrazione con substrati di CYP2C8 (ad es. repaglinide, dasabuvir, selexipag, rosiglitazone, pioglitazone e montelukast).

Substrati di BCRP

Pirtobrutinib è un inibitore moderato della proteina di resistenza del cancro della mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Pirtobrutinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} di rosuvastatina (un substrato di BCRP) rispettivamente del 140 % e del 146 %. Pertanto, poiché pirtobrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di BCRP, si consiglia cautela nella co-somministrazione di substrati di BCRP (ad es. rosuvastatina). Se la somministrazione concomitante

con substrati di BCRP con indice terapeutico ristretto (ad es. metotrexato ad alto dosaggio, mitoxantrone) non può essere evitata, deve essere preso in considerazione uno stretto monitoraggio clinico.

Substrati di P-gp

Pirtobrutinib è un debole inibitore della glicoproteina P (P-gp). Pirtobrutinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} della digossina (un substrato della P-gp) rispettivamente del 35 % e del 55 %. Pertanto, pirtobrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di P-gp. Se la co-somministrazione con substrati di P-gp con indice terapeutico ristretto (ad es. dabigatran etexilato e digossina) non può essere evitata, deve essere preso in considerazione uno stretto monitoraggio clinico.

Substrati di CYP2C19

Pirtobrutinib è un inibitore debole di CYP2C19. Pirtobrutinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} di omeprazolo (un substrato di CYP2C19) rispettivamente del 56 % e del 49 %. Pertanto, pirtobrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP2C19. Se la co-somministrazione con substrati di CYP2C19 con indice terapeutico ristretto (ad es. fenobarbital e mefenitoina) non può essere evitata, deve essere preso in considerazione uno stretto monitoraggio clinico.

Substrati di CYP3A

Pirtobrutinib è un inibitore debole di CYP3A. Pirtobrutinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} di midazolam somministrato per via orale (substrato sensibile di CYP3A) rispettivamente del 70 % e del 58 %. Pirtobrutinib non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione al midazolam somministrato per via endovenosa. Pertanto, pirtobrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP3A. Se la co-somministrazione con substrati di CYP3A con indice terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, midazolam, tacrolimus) non può essere evitata, deve essere preso in considerazione uno stretto monitoraggio clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

In base ai risultati negli animali e alla genotossicità di pirtobrutinib (vedere paragrafo 5.3), pirtobrutinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 5 settimane dopo l'ultima dose di Jaypirca. Si consiglia agli uomini di utilizzare un metodo contraccettivo efficace e di non procreare durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di Jaypirca (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Jaypirca in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Jaypirca non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se pirtobrutinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Jaypirca e per una settimana dopo l'ultima dose di Jaypirca.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di pirtobrutinib sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jaypirca altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Stanchezza, capogiri e astenia sono stati riportati in alcuni pazienti durante il trattamento con Jaypirca e devono essere presi in considerazione quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono: neutropenia (27,7 %), stanchezza (26,2 %), diarrea (23,8 %), anemia (20,7 %), eruzione cutanea (18,4 %) e contusione (17,8 %).

Le reazioni avverse gravi (grado ≥ 3) più comuni sono: neutropenia (23,9 %), anemia (11,2 %), trombocitopenia (9,7 %) e infezione polmonare (9,0 %).

La frequenza di interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è del 4,2 % e la frequenza di riduzioni della dose a causa di reazioni avverse è del 4,8 %.

Le reazioni avverse più comuni (riportate in più di 2 pazienti) che hanno portato alla riduzione della dose sono neutropenia (2,5 %), eruzione cutanea (0,6 %), diarrea (0,4 %), stanchezza (0,4 %) e trombocitopenia (0,4 %). Le reazioni avverse più comuni (riportate in più di 2 pazienti) che hanno portato all'interruzione della dose sono neutropenia (1,0 %), anemia (1,0 %), infezione polmonare (0,9 %), trombocitopenia (0,7 %) ed eruzione cutanea (0,4 %).

Reazioni avverse gravi associate a Jaypirca si sono verificate nel 19,4 % dei pazienti e le reazioni avverse gravi più comuni (verificatesi in $\geq 1\%$ dei pazienti) sono state infezione polmonare (8,0 %), neutropenia (3,2 %), anemia (2,6 %), fibrillazione atriale/flutter atriale (1,3 %) e infezione delle vie urinarie (1,0 %).

Reazioni avverse fatali sono state osservate nello 0,4 % dei pazienti (3 pazienti) per infezione polmonare, nello 0,3 % dei pazienti (2 pazienti) per emorragia e nello 0,1% dei pazienti (1 paziente) per infezioni delle vie urinarie.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse (ADR, *adverse drug reaction*) associate a Jaypirca usato come monoterapia dai dati degli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Le ADR identificate dagli studi clinici si basano sui dati aggregati di 690 pazienti trattati con Jaypirca in monoterapia alla dose iniziale di 200 mg QD, senza aumento della dose, in uno studio clinico di fase 1/2 e dei pazienti trattati con Jaypirca in monoterapia 200 mg QD in uno studio di fase 3. I pazienti sono stati trattati per MCL, leucemia linfocitica cronica/linfoma a piccoli linfociti (CLL/SLL, *small lymphocytic lymphoma*) e altri linfomi non-Hodgkin (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). I pazienti sono stati esposti a Jaypirca per una durata mediana di 12 mesi. Le ADR sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. I gruppi di frequenza sono definiti dalla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le ADR sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: ADR di pazienti trattati con Jaypirca^a

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	ADR	Categoria di frequenza (%) (Tutti i gradi)	Grado $\geq 3^c$ (%)
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare	Molto comune (13,8)	9,0
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune (10,1)	0,1
	Infezione delle vie urinarie	Comune (9,9)	1,4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^b	Molto comune (27,7)	23,9
	Anemia ^b	Molto comune (20,7)	11,2
	Trombocitopenia ^b	Molto comune (16,8)	9,7
	Linfocitosi ^b	Comune (6,4)	3,9
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune (12,6)	0,7
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale/flutter atriale	Comune (3,8)	1,7
Patologie vascolari	Emorragia ^b	Molto comune (20,3)	2,8
	Epistassi	Comune (5,2)	0
	Ematuria	Comune (4,5)	0,1
	Ematoma	Comune (1,7)	0,1
	Emorragia della congiuntiva	Comune (1,7)	0,1
	Lividura ^b	Molto comune (19,7)	0,3
	Contusione	Molto comune (17,8)	0,1
	Petecchie	Comune (5,7)	0
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (23,8)	1,0
	Nausea	Molto comune (16,7)	0,4
	Dolore addominale	Molto comune (10,4)	1,0
Patologie del fegato e delle vie biliari	Enzimi epatici aumentati	Non nota	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^b	Molto comune (18,4)	1,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune (14,6)	1,2
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune (26,2)	1,9
	Edema periferico	Molto comune (11,6)	0,3

^a Le frequenze derivano dall'esposizione a Jaypirca in pazienti con neoplasie maligne a cellule B

^b Include più termini di reazione avversa

^c Assegnazione del grado di gravità in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versione 5.0

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nello studio di fase 1 in cui i pazienti hanno ricevuto dosi ripetute fino a 300 mg una volta al giorno la dose massima tollerata non è stata raggiunta. In studi su volontari sani, non è stata osservata alcuna tossicità correlata alla dose quando è stata somministrata una dose singola massima di 900 mg. Segni e sintomi di sovradosaggio di pirtobrutinib non sono stati stabiliti e non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di pirtobrutinib.

Nei pazienti che manifestano un sovradosaggio, monitorare attentamente e fornire un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EL05.

Meccanismo d'azione

Pirtobrutinib è un inibitore reversibile, non covalente di BTK. BTK è una proteina della via di segnalazione del recettore per l'antigene delle cellule B (BCR) e del recettore per le citochine. Nelle cellule B, la trasmissione del segnale mediata da BTK determina l'attivazione delle vie necessarie per la proliferazione, il *trafficking*, la chemiotassi e l'adesione delle cellule B. Pirtobrutinib si lega sia a BTK *wild type* sia a BTK che presenta mutazioni a carico del sito C481, portando all'inibizione dell'attività della chinasi BTK.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di una dose singola di 900 mg di pirtobrutinib sull'intervallo QT corretto (QTc) è stato valutato in uno studio con placebo e controlli positivi in 30 soggetti sani. La dose selezionata è equivalente a circa 2 volte la dose più alta rispetto alle concentrazioni raggiunte allo stato stazionario con la dose raccomandata di 200 mg una volta al giorno. Pirtobrutinib non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla variazione dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca utilizzando l'intervallo della formula di Fridericia (QTcF) (ovvero > 10 ms) e non vi è stata alcuna relazione tra l'esposizione a pirtobrutinib e la variazione dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma a cellule mantellari

L'efficacia di Jaypirca è stata valutata in pazienti adulti con MCL in uno studio clinico multicentrico di fase 1/2, in aperto, a braccio singolo: Studio 18001 (BRUIN). Lo studio comprendeva due parti: la fase 1 di incremento della dose nella quale è stato studiato l'intervallo di dose di pirtobrutinib in monoterapia da 25 mg a 300 mg una volta al giorno, e la fase 2 di espansione della dose. L'obiettivo primario della parte di fase 1 è stato determinare la dose raccomandata di pirtobrutinib per la fase 2, che è risultata essere di 200 mg una volta al giorno, senza identificare una dose massima tollerata. L'obiettivo primario della parte di fase 2 è stato valutare l'attività antitumorale di pirtobrutinib sulla base del tasso di risposta globale valutato da un comitato di revisione indipendente. I pazienti hanno ricevuto Jaypirca per via orale una volta al giorno fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile.

Lo studio 18001 ha arruolato e trattato un totale di 164 pazienti con diagnosi di MCL e il set di analisi primario (*primary analysis set*, PAS) per la valutazione dell'efficacia era basato sui primi 90 pazienti con MCL arruolati che non presentavano coinvolgimento noto del sistema nervoso centrale (SNC), che erano stati trattati con un precedente inibitore di BTK, che avevano ricevuto una o più dosi di Jaypirca e che avevano almeno 1 sede di malattia valutabile radiograficamente. L'età mediana era di

70 anni (intervallo: da 46 a 87 anni), l'80 % era di sesso maschile, l'84,4 % era bianco, il 67,8 % aveva un performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) al basale pari a 0 e il 31,1 % aveva un performance status secondo ECOG di 1. I pazienti avevano un numero mediano di 3 linee di terapia precedenti (intervallo: da 1 a 8), e come ragione dell'interruzione della precedente terapia con inibitori di BTK la progressione nell'81,1 % dei pazienti e l'intolleranza nel 13,3 % dei pazienti. Il 95,6 % dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con anti CD20, l'87,8 % chemioterapia, il 18,9 % trapianto di cellule staminali autologhe, il 4,4 % trapianto di cellule staminali allogeniche, il 15,6 % un inibitore di BCL2 e il 4,4 % ha ricevuto una terapia con cellule T esprimenti un recettore antigenico chimerico (CAR-T). Il 38,9 % dei pazienti aveva un coinvolgimento extra nodale e il 26,7 % aveva una massa tumorale di dimensioni maggiori o uguali a 5 cm. Il punteggio semplificato dell'indice prognostico internazionale MCL (MCL *International Prognostic Index*, sMPI) era basso nel 22,2 %, intermedio nel 55,6 % e alto nel 22,2 % dei pazienti.

Dei 164 pazienti con MCL arruolati nello Studio 18001, 9 pazienti hanno avuto una riduzione della dose, inclusi 6 responder che sono stati in grado di continuare la terapia e mantenere una risposta duratura in seguito a riduzioni della dose a 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) e 50 mg QD (1).

L'efficacia di Jaypirca era basata su una risposta valutata utilizzando i criteri di Lugano del 2014 per i linfomi maligni. I risultati di efficacia per i pazienti che hanno ricevuto almeno un precedente inibitore di BTK e inclusi nel PAS sono riassunti nella Tabella 2. Per i 90 pazienti nel PAS, 79 hanno ricevuto almeno 1 dose di 200 mg QD. Di questi 79 pazienti, 77 hanno iniziato a 200 mg QD, 1 ha aumentato la dose da una dose più bassa e 1 ha ridotto la dose da una dose più alta. Il tempo mediano di trattamento è stato di 5,24 mesi (intervallo: da 0,2 a 39,6 mesi). Tra i 51 responder, il tempo mediano alla risposta è stato di 1,84 mesi (intervallo: da 1,0 a 7,5 mesi).

Sebbene le analisi dei sottogruppi rappresentino un numero limitato di pazienti, sono stati osservati risultati di efficacia clinicamente significativi in importanti sottogruppi, compresi i pazienti che hanno interrotto la precedente terapia con inibitori di BTK a causa di intolleranza o progressione e indipendentemente dal numero e dal tipo di terapie precedenti.

Tabella 2: Riepilogo dei dati di efficacia nello Studio 18001 per i pazienti con MCL che hanno ricevuto almeno un precedente inibitore di BTK

	Pirtobrutinib N=90
Tasso di risposta obiettiva (risposta completa + risposta parziale)	
Tasso – percentuale (IC 95 %)	56,7 (45,8; 67,1)
RC – percentuale	18,9
RP – percentuale	37,8
Durata della risposta	
Mediana - mesi (IC 95%)	17,61 (7,29; 27,24)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza, NS = non stimabile. RC = risposta completa, RP = risposta parziale.

Data di cut-off dei dati: 29 luglio 2022. Il tempo mediano di follow-up per la durata della risposta è stato di 12,68 mesi.

Leucemia linfatica cronica

L'efficacia di Jaypirca è stata valutata nei pazienti con CLL pretrattata con inibitore di BTK in uno studio randomizzato, multicentrico, internazionale, in aperto, con controllo attivo (BRUIN CLL-321, Studio 20020). Lo studio ha arruolato 238 pazienti con CLL/SLL precedentemente trattati con un inibitore di BTK. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 ad assumere Jaypirca somministrato per via orale una volta al giorno alla dose di 200 mg fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile, o ad assumere la terapia scelta dallo sperimentatore:

- Idelalisib più un medicinale a base di rituximab (IR): idelalisib 150 mg per via orale due volte al giorno fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile, in associazione con 8 infusioni di un medicinale a base di rituximab (375 mg/m² per via endovenosa il giorno

1 del ciclo 1, seguiti da 500 mg/m² ogni 2 settimane per 4 dosi e poi ogni 4 settimane per 3 dosi), con una durata del ciclo di 28 giorni.

- Bendamustina più un medicinale a base di rituximab (BR): bendamustina 70 mg/m² per via endovenosa (giorno 1 e 2 di ogni ciclo di 28 giorni), in associazione con un medicinale a base di rituximab (375 mg/m² per via endovenosa il giorno 1 del ciclo 1, poi 500 mg/m² il giorno 1 dei cicli successivi), per un massimo di 6 cicli.

La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di delezione 17p (sì/no) e all'assunzione di un precedente trattamento con venetoclax (sì/no). Dei 238 pazienti totali, 119 sono stati assegnati alla monoterapia con Jaypirca, 82 a IR e 37 a BR. Dopo la conferma della progressione di malattia, i pazienti randomizzati a IR o BR hanno avuto la possibilità di passare alla monoterapia con Jaypirca. Le caratteristiche basali erano simili tra i bracci di trattamento. Nel complesso, l'età mediana era di 67 anni (intervallo: da 42 a 90 anni), il 70 % erano maschi e l'81 % erano bianchi. Il performance status secondo ECOG al basale era 0 o 1 nel 93 % dei pazienti e il 44 % dei pazienti aveva malattia in stadio Rai III o IV. Tra i pazienti con test centralizzato disponibile, il 57 % (101 su 176 pazienti) presentava una delezione 17p e/o una mutazione TP53, l'86 % (164 su 190 pazienti) aveva IGHV non mutato e il 65 % (97 su 149) presentava un cariotipo complesso.

I pazienti avevano ricevuto un numero mediano di precedenti linee di terapia pari a 3 (intervallo: da 1 a 13) con il 57 % che era stato sottoposto ad almeno 3 terapie precedenti e il 51 % che era stato sottoposto ad una precedente terapia con BCL2-inibitore. Gli inibitori di BTK più comuni assunti in precedenza sono stati ibrutinib (87 %), acalabrutinib (16 %) e zanubrutinib (7 %). Il 70 % dei pazienti ha interrotto l'inibitore di BTK più recente per malattia refrattaria o progressiva, il 15 % ha interrotto il trattamento per tossicità e il 15 % ha interrotto per altri motivi.

L'efficacia è stata basata sulla sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) di pirtobrutinib in monoterapia rispetto al braccio con la terapia scelta dallo sperimentatore, come valutato da un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee* - IRC). Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario al momento prespecificato dell'analisi finale per la PFS valutata dall'IRC (cut-off del 29 agosto 2023). In un'analisi aggiornata (cut-off del 29 agosto 2024) con un follow-up mediano di 19,4 mesi (intervallo da 0,03 a 33,3 mesi) per pirtobrutinib e di 17,7 mesi (intervallo da 0,03 a 27,9 mesi) per il braccio con la terapia scelta dallo sperimentatore, è stato osservato un miglioramento della PFS valutata dall'IRC con pirtobrutinib rispetto al braccio con la terapia scelta dallo sperimentatore, in linea con l'analisi primaria. Risultati di efficacia clinicamente significativi a favore di pirtobrutinib sono stati osservati in importanti sottogruppi, inclusi i pazienti che avevano interrotto la precedente terapia con inibitori di BTK a causa di intolleranza o progressione e indipendentemente dal numero e dal tipo di terapie precedenti. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 3. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 1.

Tabella 3: Risultati di efficacia secondo l'IRC nei pazienti con CLL precedentemente trattati con un inibitore di BTK – Popolazione ITT (*Intent to Treat*) (Studio 20020)

	Pirtobrutinib 200 mg una volta al giorno (N = 119)	Scelta dello sperimentatore di idelalisib più rituximab o bendamustina più rituximab (N = 119)
Sopravvivenza libera da progressione^a		
Numero di eventi, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Progressione della malattia	60 (50 %)	66 (55 %)
Morte	14 (12 %)	13 (11 %)
PFS mediana (IC 95 %), mesi ^b	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (IC 95 %) ^c	0,54 (0,39; 0,75)	
Valore p- ^d	0,0002	

IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio.

Data di cut-off dei dati 29 agosto 2024

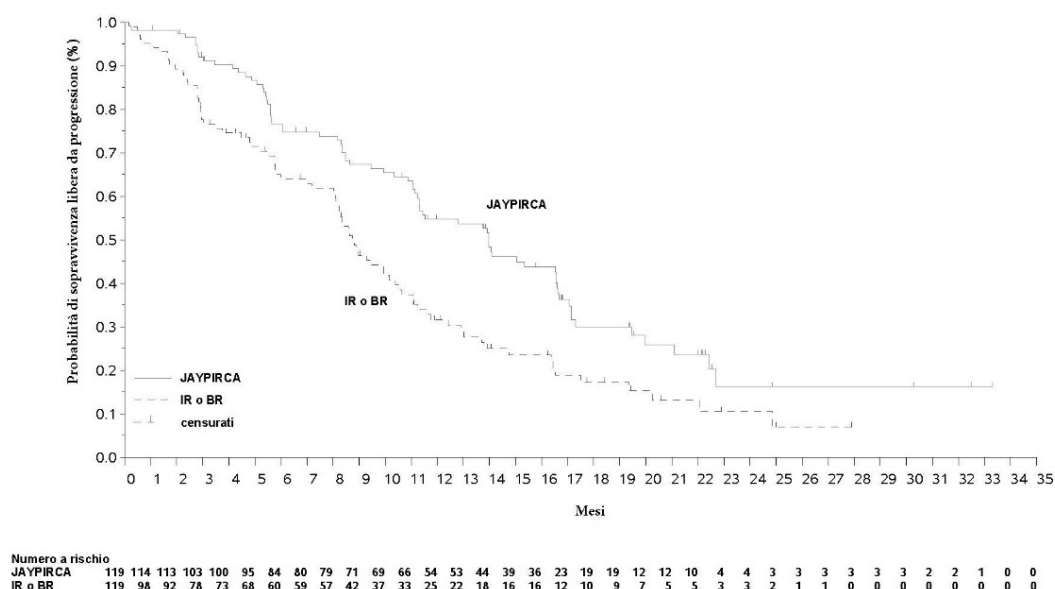
^a L'efficacia è stata valutata utilizzando le linee guida dell'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) del 2018.

^b Sulla base di una stima di Kaplan-Meier.

^c Basato sul modello stratificato dei rischi proporzionali di Cox.

^d Valore p nominale su 2 lati basato su test di rango logaritmico stratificato.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC nei pazienti con CLL precedentemente trattati con un inibitore di BTK nello studio 20020



Con un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) di 20,4 mesi per pirtobrutinib e 19,2 mesi nel braccio a scelta dello sperimentatore, 38 pazienti (32,0 %) nel braccio pirtobrutinib e 32 pazienti (27,0 %) nel braccio a scelta dello sperimentatore sono deceduti. La OS mediana è stata di 29,7 mesi (IC 95 %: 27,1; NS) nel braccio pirtobrutinib e non è stata raggiunta nel braccio scelto dallo sperimentatore. L'HR era 1,090 (IC 95 %: 0,679, 1,749; $p = 0,7202$). L'analisi della OS potrebbe essere stata influenzata dai 50 pazienti su 119 che sono passati dal braccio scelto dallo sperimentatore a pirtobrutinib.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jaypirca in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori maligni a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di pirtobrutinib è stata caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con cancro. Le dosi variavano da 25 mg a 300 mg una volta al giorno (da 0,125 a 1,5 volte il dosaggio raccomandato di 200 mg una volta al giorno), fino a dosi singole di 900 mg. Gli aumenti dell'esposizione plasmatica

sono stati approssimativamente proporzionali alla dose. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 5 giorni dalla somministrazione una volta al giorno e nei pazienti oncologici il rapporto medio di accumulo [coefficiente di variazione (CV %)] dopo la somministrazione di 200 mg una volta al giorno è stato di 1,63 (26,7 %) in base all'AUC. Tre fattori legati al paziente sono stati attribuiti alle variazioni della farmacocinetica di pirtobrutinib: peso corporeo, albumina sierica ed eGFR assoluto. Si prevede che un aumento del peso corporeo da 70 kg a 120 kg aumenti la clearance di pirtobrutinib del 24 %; si prevede che una diminuzione dell'eGFR assoluto da 90 mL/min a 30 mL/min riduca la clearance di pirtobrutinib del 16 %; e si prevede che una diminuzione dell'albumina sierica da 40 g/L a 30 g/L aumenti la clearance di pirtobrutinib del 21 %. È improbabile che questi fattori da soli determinino modifiche significative della farmacocinetica di pirtobrutinib e non sono raccomandati aggiustamenti della dose.

L'AUC e la C_{max} medie allo stato stazionario (CV%) sono state rispettivamente di 92 600 h*ng/mL (39 %) e 6 500 ng/mL (25 %) alla dose raccomandata di 200 mg una volta al giorno nei pazienti con cancro.

Al dosaggio raccomandato, pirtobrutinib raggiunge esposizioni farmacocinetiche che possono superare il valore minimo di BTK IC₉₆ e quindi fornire un'inibizione tonica di BTK per tutto il periodo di mono somministrazione giornaliera, indipendentemente dal tasso del turnover intrinseco di BTK.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di pirtobrutinib dopo una dose singola orale da 200 mg è dell'85,5 % nei soggetti sani. Il tempo mediano per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (t_{max}) è di circa 2 ore sia nei pazienti oncologici che nei soggetti sani. Non c'è dipendenza dal pH per l'assorbimento.

Effetto del cibo

Un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie somministrato a soggetti sani ha ridotto la C_{max} di pirtobrutinib del 23 % e ha ritardato il t_{max} di 1 ora. Non sono stati osservati effetti sull'AUC di pirtobrutinib. Pirtobrutinib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume centrale apparente medio di distribuzione di pirtobrutinib è di 34,2 L nei pazienti oncologici. Il legame alle proteine plasmatiche è del 96 % ed era indipendente dalla concentrazione tra 0,5 e 50 µM. Nel plasma di soggetti sani e di soggetti con compromissione renale severa il legame con le proteine è stato del 96 %. Il rapporto medio sangue/plasma è 0,79.

Biotrasformazione

Il metabolismo epatico è la principale via di clearance di pirtobrutinib. Pirtobrutinib è metabolizzato in diversi metaboliti inattivi da CYP3A4, UGT1A8 e UGT1A9. Non vi è stato alcun impatto clinicamente significativo della modulazione del CYP3A sulle esposizioni a pirtobrutinib.

Pirtobrutinib inibisce CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 *in vitro* e inibisce minimamente CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2D6 a 60 µM. *In vitro* pirtobrutinib induce CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 e CYP2B6.

Pirtobrutinib inibisce in maniera minima UGT1A1 *in vitro* con una CI_{50} = 18 µM.

Co-somministrazione con substrati/inibitori del trasporto

Studi *in vitro* hanno indicato che pirtobrutinib è un substrato di P-gp e BCRP.

Pirtobrutinib è un inibitore *in vitro* di P-gp e BCRP. Negli studi clinici pirtobrutinib ha influito sulla PK della digossina, un substrato della P-gp, e della rosuvastatina, un substrato della BCRP (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

La clearance apparente media di pirtobrutinib è di 2,05 L/h con un'emivita effettiva di circa 19,9 ore. Dopo una dose singola di pirtobrutinib 200 mg radiomarcato in soggetti sani, il 37% della dose è stato recuperato nelle feci (il 18 % invariato) e il 57% nelle urine (il 10 % invariato).

Popolazioni speciali

Età, sesso, popolazione e peso corporeo

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti affetti da cancro, età (intervallo 22-95 anni), popolazione, sesso e peso corporeo (intervallo 35,7-152 kg) non hanno avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione a pirtobrutinib.

Compromissione renale

In un'analisi farmacocinetica di popolazione di pazienti oncologici, pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min) o moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min), la clearance di pirtobrutinib era inferiore dal 16 % al 27 % rispetto alla clearance nei pazienti con funzione renale normale, con conseguente esposizione attesa di $AUC = 94\ 100\ \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ e $C_{\max} = 6\ 680\ \text{ng/mL}$ in pazienti con compromissione renale lieve (16-19 % più alta rispetto ai pazienti con funzione renale normale) e $AUC = 108\ 000\ \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ e $C_{\max} = 7\ 360\ \text{ng/mL}$ in pazienti con compromissione renale moderata (dal 28 al 36 % più alta rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale).

In uno studio di farmacologia clinica su volontari altrimenti sani, la clearance apparente era inferiore del 35 % in quattro partecipanti con compromissione renale grave (eGFR da 15 a < 30 mL/min) rispetto a otto partecipanti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min), con conseguenti esposizioni di $AUC_{0\ \text{inf}} = 115\ 000\ \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ e $C_{\max} = 2\ 980\ \text{ng/mL}$ (rispettivamente 62 % più alta e 7 % più bassa, rispetto alla normale funzionalità renale).

I pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non sono state rilevate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di pirtobrutinib per qualsiasi grado di compromissione epatica (secondo Child-Pugh A, B e C o qualsiasi valore di bilirubina totale e qualsiasi valore di AST). In uno studio dedicato sulla compromissione epatica, l'AUC e la C_{\max} medie di pirtobrutinib erano simili tra i soggetti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) e i soggetti con funzionalità epatica normale. Nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) l'AUC era inferiore del 15 % rispetto alla funzionalità epatica normale e la C_{\max} era simile. Nei soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) l'AUC di pirtobrutinib era inferiore del 21 % e la C_{\max} media era inferiore del 24 % rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione non legata (f_u – *fraction unbound*) per pirtobrutinib nei soggetti è generalmente aumentata con l'aumentare della severità della compromissione epatica. Pertanto, dopo aver corretto i parametri di esposizione farmacocinetica di pirtobrutinib con la f_u , non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa nei parametri di esposizione farmacocinetica di pirtobrutinib non legato (AUC_u e $C_{\max,u}$) tra soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica e funzionalità epatica normale.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con pirtobrutinib in pazienti di età inferiore a 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi condotti con dosi ripetute sono state osservate una ridotta risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei ratti (a un'esposizione umana di 0,69 volte alla dose raccomandata di 200 mg basata sull'AUC) e lesioni corneali da minime a lievi nei cani (a un'esposizione umana di 0,42 volte). Necrosi vascolare da lieve a moderata e infiammazione vascolare/perivascolare dei grandi vasi sanguigni

polmonari sono state osservate solo nei ratti. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.

Genotossicità/cancerogenicità

Pirtobrutinib non è risultato mutageno in un test di mutagenicità batterica (Ames). Pirtobrutinib è risultato aneugenico in due test del micronucleo *in vitro* utilizzando linfociti del sangue periferico umano. Pirtobrutinib non ha avuto alcun effetto in un test del micronucleo del midollo osseo di ratto *in vivo* a dosi fino a 2 000 mg / kg (dose singola), esposizione circa 11 volte più alta (considerando il valore della C_{max} non legata in animali femmine) rispetto all'esposizione umana a 200 mg.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con pirtobrutinib.

Embriotossicità/teratogenicità

Negli studi sulla riproduzione animale, la somministrazione di pirtobrutinib a ratte gravide durante l'organogenesi ha determinato una riduzione del peso fetale, mortalità embrio-fetale e malformazioni fetali a esposizioni materne di 3,0 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata di 200 mg in base all'AUC.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi di fertilità con pirtobrutinib. In studi di tossicità a dose ripetuta della durata fino a 3 mesi, pirtobrutinib non ha avuto effetti sugli organi riproduttivi maschili a 0,69 volte e 0,42 volte l'esposizione umana rispettivamente nei ratti e nei cani, alla dose raccomandata di 200 mg in base all'AUC. Pirtobrutinib non ha avuto alcun effetto sugli organi riproduttivi femminili a 4,0 volte e 0,42 volte l'esposizione rispettivamente nei ratti e nei cani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa acetato succinato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio croscarmelloso
Stearato di magnesio
Silice colloidale idrata

Film di rivestimento

Ipromellosa
Biossido di titanio
Triacetina
Indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Jaypirca 50 mg compresse rivestite con film

Blister in cloruro di polivinile/policlorotrifluoroetilene sigillati con un foglio di alluminio in confezioni da 28, 30 o 84 compresse rivestite con film.

Jaypirca 100 mg compresse rivestite con film

Blister in cloruro di polivinile/policlorotrifluoroetilene sigillati con un foglio di alluminio in confezioni da 28, 30, 56, 60, 84 o 168 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 ottobre 2023
Data del rinnovo più recente: 8 settembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
 POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
 CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di pirtobrutinib nel trattamento di pazienti con linfoma a cellule mantellari (MCL), il rapporto sullo studio clinico dello studio di fase 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) che confronta pirtobrutinib con l'inibitore BTK scelto dallo sperimentatore nei pazienti con MCL naïve a precedenti trattamenti con inibitori di BTK deve essere presentato entro il	31 dicembre 2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jaypirca 50 mg compresse rivestite con film
pirtobrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di pirtobrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire il medicinale non utilizzato in modo appropriato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/23/1738/001 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/002 (30 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/003 (84 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jaypirca 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Jaypirca 50 mg compresse
pirtobrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jaypirca 100 mg compresse rivestite con film
pirtobrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di pirtobrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il medicinale non utilizzato in modo appropriato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1738/004 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/005 (30 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/006 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/007 (60 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/008 (84 compresse rivestite con film)
EU/1/23/1738/009 (168 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jaypirca 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jaypirca 100 mg compresse
pirtobrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Jaypirca 50 mg compresse rivestite con film Jaypirca 100 mg compresse rivestite con film pirtobrutinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jaypirca e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jaypirca
3. Come prendere Jaypirca
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jaypirca
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jaypirca e a cosa serve

Jaypirca è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo pirtobrutinib. Appartiene a una classe di medicinali chiamati inibitori della tirosina chinasi di Bruton (BTK).

Si usa da solo (monoterapia) per il trattamento dei seguenti tumori del sangue in pazienti adulti precedentemente trattati con un altro inibitore di BTK:

- Linfoma a cellule mantellari (MCL). MCL è un tumore aggressivo (in rapida crescita) di un tipo di globuli bianchi chiamati cellule B. Le cellule B fanno parte del sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo). Questo medicinale viene utilizzato quando il tumore è ricomparso (recidivante) o il trattamento non ha funzionato (refrattario).
- Leucemia linfatica cronica (CLL): un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti. Questo medicinale viene utilizzato quando il tumore è ricomparso (recidivante) o il trattamento non ha funzionato (refrattario).

Come agisce Jaypirca

Jaypirca agisce bloccando BTK, una proteina dell'organismo che permette alle cellule MCL e CLL di crescere e sopravvivere. Bloccando BTK, Jaypirca contribuisce a uccidere queste cellule e può ridurne il numero, rallentando il peggioramento del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jaypirca

Non prenda Jaypirca

- Se è allergico a pirtobrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Jaypirca:

- se ha un'infezione o è maggiormente a rischio di sviluppare un'infezione opportunistica (infezioni osservate in pazienti con un sistema immunitario indebolito). Il medico può prescrivere medicinali per trattare o prevenire le infezioni.
- se ha o ha avuto in passato lividi o sanguinamenti insoliti o sta assumendo medicinali o integratori che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento. Vedere il paragrafo “Altri medicinali e Jaypirca” di seguito.
- se di recente ha avuto un numero basso di globuli rossi (anemia), di neutrofili (un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni) o di piastrine (componenti che aiutano la coagulazione del sangue).
- se ha subito di recente un intervento chirurgico o sta per sottoporsi a un intervento chirurgico. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'assunzione di Jaypirca per un breve periodo (da 3 a 5 giorni) prima e dopo l'intervento.
- se ha o ha avuto in passato un battito cardiaco irregolare o ha altri problemi al cuore e/o ai vasi sanguigni, come pressione del sangue elevata, storia di attacco cardiaco o danni alle valvole cardiache.

Durante il trattamento con Jaypirca potrebbe contrarre infezioni. Si rivolga al medico se ha febbre, brividi, debolezza, confusione, dolori muscolari, tosse, raffreddore o sintomi influenzali, se si sente stanco, se avverte mancanza di respiro, se ha dolore o sensazione di bruciore quando urina. Questi potrebbero essere segni di un'infezione.

Parli con il medico se sviluppa una nuova lesione o qualsiasi cambiamento nell'aspetto di un'area della pelle poiché il trattamento con Jaypirca può aumentare il rischio di sviluppare il cancro della pelle. Usi la protezione solare e faccia regolari esami della pelle.

Raramente, durante il trattamento con Jaypirca, sono stati segnalati livelli insoliti di sostanze chimiche nel sangue causati dalla rapida disgregazione delle cellule tumorali, nota come sindrome da lisi tumorale (TLS). Ciò può portare ad alterazioni della funzionalità renale, battito cardiaco anormale o convulsioni. Il medico o un altro operatore sanitario può eseguire esami del sangue per verificare la presenza di TLS.

Il medico la sottoporrà a controlli per i segni e i sintomi di sanguinamento (vedere paragrafo 4) e controllerà la conta delle cellule del sangue se necessario durante il trattamento.

Il medico può monitorare il ritmo cardiaco per eventuali irregolarità durante il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non dia Jaypirca a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Jaypirca

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Jaypirca potrebbe rendere più facile il sanguinamento. Ciò significa che deve informare il medico se prende altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento. Questo include medicinali come:

- acido acetilsalicilico (aspirina) e antinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene e naprossene,
- anticoagulanti come warfarin, eparina e altri medicinali per trattare o prevenire la formazione di coaguli di sangue,
- integratori che possono aumentare il rischio di sanguinamento come olio di pesce, vitamina E o semi di lino.

Se una delle condizioni sopra descritte la riguarda (o non ne è sicuro), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Jaypirca.

Informi il medico o il farmacista se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali poiché Jaypirca può influire sull'efficacia di questi medicinali:

- repaglinide, rosiglitazone o pioglitazone (utilizzati per il trattamento del diabete)
- dasabuvir (utilizzato per l'infezione da epatite C)
- selexipag (utilizzato per trattare un tipo di pressione alta nei polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare)
- rosuvastatina (una statina, un tipo di medicinale per il trattamento del colesterolo alto)
- montelukast (utilizzato per trattare l'asma)
- digossina (utilizzata per trattare i disturbi cardiaci)
- dabigatran etexilato (un anticoagulante, un tipo di medicinale usato per prevenire la formazione di coaguli di sangue)
- fenobarbital (un barbiturico, un tipo di medicinale usato per il trattamento delle convulsioni)
- mefenitoina, fenitoina e carbamazepina (un tipo di medicinali per il trattamento delle convulsioni)
- midazolam (sedativo)
- alfentanil (medicinale usato in anestesia)
- tacrolimus (utilizzato per prevenire il rigetto di organi e disturbi della pelle)
- rifampicina (antibiotico)
- metotrexato (medicinale utilizzato per trattare altri tumori o disturbi del sistema immunitario)
- mitoxantrone (medicinale utilizzato per trattare altri tumori)

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non usi Jaypirca durante la gravidanza. Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 5 settimane dopo l'ultima dose di Jaypirca. Informi immediatamente il medico se rimane incinta.

Se è un uomo, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di Jaypirca.

Non allatti al seno durante l'assunzione di Jaypirca e per una settimana dopo l'ultima dose di Jaypirca. Non è noto se Jaypirca passi nel latte materno.

Non è noto se Jaypirca avrà un effetto sulla fertilità. Si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio se sta pianificando di avere un bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Jaypirca ha un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo l'assunzione di Jaypirca potrebbe avvertire stanchezza, capogiri o debolezza e ciò potrebbe influire sulla sua capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Jaypirca contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Jaypirca contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 200 mg di dose giornaliera, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Jaypirca

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Jaypirca è di 200 mg una volta al giorno.

Se manifesta alcuni effetti indesiderati mentre sta assumendo Jaypirca, il medico potrebbe interrompere temporaneamente il trattamento o diminuire la dose.

Jaypirca deve essere assunto all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Può assumere le compresse con o senza cibo. Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua. Non mastichi, frantumi o divida le compresse prima di deglutirle per assicurarsi di ricevere la dose corretta.

Se prende più Jaypirca di quanto deve

Se ha preso più Jaypirca del dovuto, contatti un medico o si rechi in ospedale immediatamente per assistenza. Porti con sé le compresse e questo foglio illustrativo. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Jaypirca

- Se sono trascorse meno di 12 ore dall'orario consueto per l'assunzione di una dose: prenda immediatamente la dose dimenticata. Prenda la dose successiva al solito orario programmato il giorno successivo.
- Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario consueto per l'assunzione di una dose: salti la dose dimenticata. Prenda la dose successiva al solito orario programmato il giorno successivo.
- Non prenda una dose doppia di Jaypirca per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva al solito orario programmato.
- Non prenda una dose doppia di Jaypirca in caso di vomito. Prenda la dose successiva al solito orario programmato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Jaypirca e informi immediatamente un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- eruzione cutanea pruriginosa e in rilievo, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola – potrebbe avere una reazione allergica al medicinale.

Contatti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- febbre, brividi, sensazione di debolezza o confusione, tosse, raffreddore o sintomi influenzali, respiro affannoso, dolore o sensazione di bruciore durante la minzione; questi potrebbero essere segni di un'infezione. Questi potrebbero includere gli effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10) di infezione di polmone (polmonite), naso, sinusite o gola (infezione del tratto respiratorio superiore) o infezione delle vie urinarie (può interessare fino a 1 persona su 10).
- sanguinamento, che può interessare più di 1 persona su 10. I segni potrebbero includere gli effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) di sanguinamento dal naso, accumulo di sangue sotto i tessuti (ematoma) e sanguinamento nel tessuto che riveste l'occhio. Altri segni di sanguinamento possono includere urine rosa o marroni, feci nere o feci con sangue, gengive sanguinanti, vomito o tosse con sangue.

- battiti cardiaci irregolari, polso debole o irregolare, leggero stordimento, respiro affannoso, fastidio al torace, in quanto questi sono sintomi di problemi del ritmo cardiaco (possono interessare fino a 1 persona su 10).

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- stanchezza
- bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni; neutropenia)
- feci frequenti o molli (diarrea)
- lividi
- contusioni
- sensazione di star male (nausea)
- basso numero di globuli rossi (anemia), che può causare stanchezza e cute pallida
- dolore articolare (artralgia)
- basso numero di piastrine nel sangue (cellule che aiutano la coagulazione del sangue; trombocitopenia)
- eruzione cutanea
- dolore alla pancia (addominale)
- mani, caviglie o piedi gonfi
- mal di testa

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- linfocitosi (una quantità superiore al normale di linfociti, un tipo di globuli bianchi, nel sangue)
- piccole macchie di sangue sotto la pelle (petecchie)

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

- livelli aumentati degli enzimi epatici

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jaypirca

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo “Scad.” e sul blister dopo “EXP”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jaypirca

Il principio attivo è pirtobrutinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 o 100 mg di pirtobrutinib.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: ipromellosa acetato succinato; cellulosa microcristallina; lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “Jaypirca contiene lattosio”); sodio croscarmellosso (vedere paragrafo 2 “Jaypirca contiene sodio”); stearato di magnesio; silice, colloidale idrata
- rivestimento della compressa: ipromellosa; biossido di titanio; triacetina; indaco carminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di Jaypirca e contenuto della confezione

Jaypirca 50 mg è fornito sotto forma di compressa rivestita con film (compressa) blu a forma di triangolo con bordi arcuati con impresso “Lilly 50” su un lato e “6902” sull'altro. È disponibile in confezioni blister da 28, 30 o 84 compresse rivestite con film.

Jaypirca 100 mg è fornito sotto forma di compressa blu rotonda con impresso “Lilly 100” su un lato e “7026” sull'altro. È disponibile in confezioni blister da 28, 30, 56, 60, 84 o 168 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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 Pārstāvniecība 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni".

Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per pirtobrutinib, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili su pirtobrutinib provenienti da studi clinici e da segnalazioni spontanee, inclusi casi con una stretta relazione temporale, inclusi de-challenge positivi e re-challenge (di cui un caso ha avuto più re-challenge positivi), il PRAC ritiene che una relazione causale tra pirtobrutinib e l'aumento dell'enzima epatico sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti pirtobrutinib devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pirtobrutinib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti pirtobrutinib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.