

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten
Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg pirtobrutinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 38 mg lactose (als monohydraat).

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg pirtobrutinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 77 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, afgerond driehoekige tablet van 9 x 9 mm met “Lilly 50” gegraveerd aan één zijde en “6902” aan de andere zijde.

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, ronde tablet van 10 mm met “Lilly 100” gegraveerd aan één zijde en “7026” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Jaypirca als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) die eerder zijn behandeld met een Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Jaypirca moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaring hebben met het gebruik van kankertherapieën.

Dosering

De aanbevolen dosering is 200 mg pirtobrutinib eenmaal daags.

De toediening van Jaypirca moet worden onderbroken tot herstel naar graad 1 of de uitgangswaarde wanneer de patiënt een van de volgende voorvallen ervaart:

- neutropenie graad 3 met koorts en/of infectie
- neutropenie graad 4 die ≥ 7 dagen duurt
- trombocytopenie graad 3 met bloedingen
- trombocytopenie graad 4
- niet-hematologische toxiciteiten graad 3 of 4

Asymptomatische lymfocytose wordt niet beschouwd als een bijwerking en patiënten die deze bijwerking ervaren, dienen het gebruik van Jaypirca voort te zetten.

In het klinische onderzoek werden bijwerkingen bij een beperkt aantal patiënten behandeld door dosisverlaging (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet worden voortgezet totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit is.

Gemiste dosis

Als er meer dan 12 uur zijn verstreken nadat een patiënt een dosis heeft gemist, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om de volgende dosis op het geplande tijdstip in te nemen; een extra dosis moet niet worden ingenomen. In geval van braken, dient de patiënt geen extra dosis in te nemen, maar door te gaan met het volgende geplande inname-moment.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Jaypirca bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Jaypirca is bestemd voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een glas water om consistente werking te garanderen (patiënten dienen de tabletten niet te kauwen, fijn te malen of te breken voor het doorslikken) en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten moeten de dosis elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

Ernstige infecties, waaronder fatale gevallen, zijn voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met Jaypirca. De meest gemelde infecties van graad 3 of hoger waren longontsteking, COVID-19-longontsteking, COVID-19 en sepsis. Antimicrobiële profylaxe moet worden overwogen bij patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties. Op basis van de graad van de infectie en als deze optreedt met neutropenie, kan dosisonderbreking nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Hemorragie

Bloedingen, waaronder fatale gevallen, zijn voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met Jaypirca, met en zonder trombocytopenie. Er werden ernstige bloedingen van graad 3 of hoger waargenomen, waaronder gastro-intestinale bloeding en intracranieële bloeding. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van bloedingen. Patiënten die anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers krijgen, kunnen een verhoogd risico hebben op hemorragie. De risico's en voordelen van het gebruik van anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers bij gelijktijdige toediening met Jaypirca moeten overwogen worden en overweeg extra controle op tekenen van bloedingen. Het gebruik van Jaypirca met warfarine of andere vitamine K-antagonisten is niet onderzocht.

Dosisonderbreking kan noodzakelijk zijn voor bloedingen van graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2).

De voordelen en risico's van het onderbreken van Jaypirca gedurende 3 tot 5 dagen vóór en na een operatie moeten overwogen worden, afhankelijk van het type operatie en het risico op bloedingen.

Cytopenieën

Cytopenieën van graad 3 of 4, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie, traden op bij patiënten die werden behandeld met Jaypirca. Het volledig bloedbeeld dient gecontroleerd te worden bij patiënten tijdens de behandeling indien medisch geïndiceerd. Op basis van de graad van cytopenie kan dosisonderbreking noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Atriumfibrilleren / -flutter

Atriumfibrilleren en atriumflutter zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Jaypirca, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren en/of meerdere cardiovasculaire comorbiditeiten. Er dient op klachten en symptomen van atriumfibrilleren en atriumflutter gecontroleerd te worden; maak een electrocardiogram indien medisch geïndiceerd. Op basis van de graad van atriumfibrilleren/atriumflutter kan dosisonderbreking noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Tweede primaire maligniteiten

Tweede primaire maligniteiten zijn vaak voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met Jaypirca, waarbij de meest voorkomende typen niet-melanome huidkankers waren. Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van huidkanker en moeten worden geadviseerd zich te beschermen tegen blootstelling aan de zon.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom (TLS) is zelden gemeld bij behandeling met Jaypirca. Patiënten met een hoog risico op TLS zijn diegenen voorafgaand aan de behandeling een hoge tumorbelasting hebben. Patiënten moeten worden beoordeeld op mogelijk risico op TLS en nauwlettend worden gevolgd, indien klinisch geïndiceerd.

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen

Op basis van bevindingen in dieronderzoeken en de genotoxiciteit van pirtobrutinib (zie rubriek 5.3), kan pirtobrutinib schade veroorzaken aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 weken na de laatste dosis Jaypirca. Mannen wordt geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis Jaypirca (zie rubriek 4.6).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dagelijkse dosis van 200 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pirtobrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, UGT1A8 en UGT1A9.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van pirtobrutinib

CYP3A-remmers

In een klinisch onderzoek verhoogde itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, het gebied onder de curve (AUC) van pirtobrutinib met 48% en het veranderde de C_{max} van pirtobrutinib niet. Deze toename in blootstelling aan pirtobrutinib heeft geen klinische betekenis. Er is daarom geen dosisaanpassing van Jaypirca nodig met CYP3A-remmers.

CYP3A-inductoren

In een klinisch onderzoek verlaagde rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, de AUC en C_{max} van pirtobrutinib met respectievelijk 71% en 42%. Hoewel deze afname van de blootstelling aan pirtobrutinib naar verwachting niet klinisch relevant is, dienen sterke CYP3A-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne) vermeden te worden, indien mogelijk.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die protonpompremmers zijn

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van pirtobrutinib waargenomen bij gelijktijdige toediening met omeprazol, een protonpompremmer.

Effecten van pirtobrutinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen (verhoogde plasmaconcentratie)

CYP2C8-substraten

Pirtobrutinib is een matige remmer van CYP2C8. Pirtobrutinib verhoogde de AUC en C_{max} van repaglinide (een substraat van CYP2C8) met respectievelijk 130% en 98%. Aangezien pirtobrutinib de plasmaconcentraties van CYP2C8-substraten kan verhogen, is voorzichtigheid geboden bij

gelijktijdige toediening met CYP2C8-substraten (bijv. repaglinide, dasabuvir, selexipag, rosiglitazon, pioglitazon en montelukast).

BCRP-substraten

Pirtobrutinib is een matige remmer van BCRP. Pirtobrutinib verhoogde de AUC en C_{\max} van rosuvastatine (een BCRP-substraat) met respectievelijk 140% en 146%. Aangezien pirtobrutinib de plasmaconcentraties van BCRP-substraten kan verhogen, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met BCRP-substraten (bijv. rosuvastatine). Indien gelijktijdige toediening met BCRP-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. hoge dosis methotrexaat, mitoxantron) niet kan worden vermeden, dient nauwkeurige klinische monitoring te worden overwogen.

P-gp-substraten

Pirtobrutinib is een zwakke remmer van P-gp. Pirtobrutinib verhoogde de AUC en C_{\max} van digoxine (een P-gp-substraat) met respectievelijk 35% en 55%. Daarom kan pirtobrutinib de plasmaconcentraties van P-gp-substraten verhogen. Indien gelijktijdige toediening met P-gp-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. dabigatranetexilaat en digoxine) niet kan worden vermeden, dient nauwkeurige klinische monitoring te worden overwogen.

CYP2C19-substraten

Pirtobrutinib is een zwakke remmer van CYP2C19. Pirtobrutinib verhoogde de AUC en C_{\max} van omeprazol (een CYP2C19-substraat) met respectievelijk 56% en 49%. Daarom kan pirtobrutinib de plasmaconcentraties van CYP2C19-substraten verhogen. Indien gelijktijdige toediening met CYP2C19-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. fenobarbital en mefenytoïne) niet kan worden vermeden, dient nauwkeurige klinische controle te worden overwogen.

CYP3A-substraten

Pirtobrutinib is een zwakke remmer van CYP3A. Pirtobrutinib verhoogde de AUC en C_{\max} van oraal toegediende midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) met respectievelijk 70% en 58%. Pirtobrutinib had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan intraveneus toegediend midazolam. Daarom kan pirtobrutinib de plasmaconcentraties van CYP3A-substraten verhogen. Indien gelijktijdige toediening met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, midazolam, tacrolimus) niet kan worden vermeden, dient nauwkeurige klinische monitoring te worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/ Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Op basis van bevindingen bij dieren en de genotoxiciteit van pirtobrutinib (zie rubriek 5.3) kan pirtobrutinib schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 weken na de laatste dosis Jaypirca. Mannen wordt geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis Jaypirca (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Jaypirca bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Jaypirca mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pirtobrutinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Jaypirca en gedurende één week na de laatste dosis Jaypirca.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van pirtobrutinib op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Jaypirca heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten die Jaypirca gebruikten, is tijdens de behandeling vermoeidheid, duizeligheid en asthenie gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid van de patiënt en van het vermogen van een patiënt om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen van welke graad dan ook: vermoeidheid (26,3%), neutropenie (22,8%), diarree (22,1%) en kneuzingen (19,0%).

De meest gemelde ernstige (graad ≥ 3) bijwerkingen zijn: neutropenie (19,7%), anemie (7,9%) en trombocytopenie (6,6%).

De frequentie van stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen is 1,2%, en de frequentie van dosisverlagingen als gevolg van bijwerkingen is 3,3%.

De meest gemelde bijwerkingen (gemeld bij meer dan 2 patiënten) die resulteerden in verlaging van de dosis zijn neutropenie (1,8%), vermoeidheid (0,4%), trombocytopenie (0,3%), anemie (0,3%) en rash (0,3%).

De meest gemelde bijwerkingen (gemeld bij meer dan 2 patiënten) die resulteerden in stopzetting van de dosis zijn neutropenie (0,4%) en longontsteking (0,3%).

Ernstige bijwerkingen geassocieerd met Jaypirca kwamen voor bij 11,3% van de patiënten en de meest gemelde ernstige bijwerkingen (die optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten) waren longontsteking (4,7%), neutropenie (2,2%), anemie (1,7%) en urineweginfectie (1,0%).

Bijwerkingen met fatale afloop zijn waargenomen bij 0,3% van de patiënten (2 patiënten) door longontsteking en bij 0,1% van de patiënten (1 patiënt) door bloedingen.

Tabel met lijst van bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen geassocieerd met Jaypirca als monotherapie, die zijn verkregen uit klinische onderzoeksgegevens. De bijwerkingen zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van 583 patiënten die behandeld werden met Jaypirca als monotherapie met een startdosis van 200 mg eenmaal daags, zonder dosisverhoging in een klinisch fase 1/2-onderzoek. Patiënten werden behandeld voor MCL, chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair B-cellymfoom (CLL/SLL) en ander non-Hodgkin-lymfoom (NHL). Patiënten werden blootgesteld aan Jaypirca voor een mediane duur van 8 maanden. De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens de systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. Frequentiegroepen worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen van patiënten behandeld met Jaypirca-monotherapie^a met 200 mg eenmaal daags

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Bijwerking	Frequentie categorie (%) (alle graden)	Graad $\geq 3^c$ (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie	Vaak (8,2)	5,1
	Urineweginfectie	Vaak (6,9)	0,7
	Bovenste-luchtweginfectie	Vaak (5,0)	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^b	Zeer vaak (22,1)	19,2
	Trombocytopenie ^b	Zeer vaak (12,9)	7,0
	Anemie ^b	Zeer vaak (14,4)	8,2
	Lymfocytose ^b	Vaak (5,1)	3,1
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak (9,8)	0,3
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren / atriumflutter	Vaak (2,7)	1,0
Bloedvataandoeningen	Hemorragie ^b	Zeer vaak (16,8)	2,4
	Hematurie	Vaak (3,1)	0,0
	Epistaxis	Vaak (3,8)	0,2
	Hematoom	Vaak (1,9)	0,2
	Blauwe plekken	Zeer vaak (21,8)	
	Kneuzing	Zeer vaak (18,2)	
	Petechiën	Vaak (4,6)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak (19,9)	0,9
	Buikpijn	Zeer vaak (10,3)	1,0
	Nausea	Zeer vaak (14,1)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^b	Zeer vaak (11,7)	0,3
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Zeer vaak (12,2)	0,5
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (23,7)	1,2

^a Frequenties zijn afgeleid van blootstelling aan Jaypirca bij patiënten met B-celmaligniteiten

^b Omvat meerdere termen van bijwerkingen

^c Toekenning van de mate van ernst is op basis van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)* versie 5.0

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werd geen maximaal verdraagbare dosis bereikt in het fase 1-onderzoek waarin patiënten herhaalde doses tot 300 mg eenmaal daags kregen. In onderzoeken met gezonde vrijwilligers werd geen dosisgerelateerde toxiciteit waargenomen wanneer een maximale enkelvoudige dosis van 900 mg werd toegediend. Klachten en symptomen van een overdosis met pirtobrutinib zijn niet vastgesteld en er is geen specifieke behandeling voor een overdosis met pirtobrutinib.

Patiënten die een overdosis ervaren, moeten nauwlettend worden gecontroleerd en moeten een passende ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Pirtobrutinib is een reversibel, niet-covalente remmer van BTK. BTK is een signaaleiwit van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen leidt BTK-signalering tot activering van routes die nodig zijn voor proliferatie, transport, chemotaxis en hechting van B-cellen. Pirtobrutinib bindt zich aan wildtype-BTK evenals aan BTK met C481-mutaties, wat leidt tot remming van de BTK-kinase-activiteit.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van een enkelvoudige dosis van 900 mg pirtobrutinib op het gecorrigeerde QT-interval (QTc-interval) werd onderzocht in een onderzoek met placebo en positieve controles bij 30 gezonde proefpersonen. De geselecteerde dosis is ongeveer 2 keer hoger dan de concentraties die bij de steady state worden bereikt bij de aanbevolen dosis van 200 mg eenmaal daags. Pirtobrutinib had geen klinisch relevant effect op de verandering in QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van de Fridericia-formule (QTcF) (d.w.z. > 10 ms) en er was geen verband tussen blootstelling aan pirtobrutinib en verandering in het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Jaypirca werd onderzocht bij volwassen patiënten met MCL in een multicenter, open-label, eenarmig klinisch fase 1/2-onderzoek: Onderzoek 18001 (BRUIN). Het onderzoek omvatte twee delen: een fase 1-dosisescalatieonderzoek, waarin het dosisbereik van monotherapie pirtobrutinib van 25 mg tot 300 mg eenmaal daags werd onderzocht, en een fase 2-dosisexpansieonderzoek. Het primaire doel van het fase 1-deel was het bepalen van de aanbevolen dosering van pirtobrutinib in fase 2, die werd vastgesteld als 200 mg eenmaal daags, zonder dat de maximaal verdraagbare dosis werd vastgesteld. Het primaire doel van het fase 2-deel was het beoordelen van de antitumoractiviteit van pirtobrutinib op basis van het totale responspercentage, dat beoordeeld werd door een onafhankelijke beoordelingscommissie. Patiënten kregen Jaypirca dagelijks oraal tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Onderzoek 18001 omvatte en behandelde in totaal 164 patiënten met de diagnose MCL. De primaire analyseset (PAS) voor de beoordeling van de werkzaamheid was gebaseerd op de eerste 90 patiënten met MCL die werden ingeschreven. Deze patiënten hadden geen bekende betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel (CZS), waren eerder behandeld met een BTK-remmer, hadden één of meer doses Jaypirca ontvangen en hadden ten minste 1 plaats van waar de ziekte radiografisch te beoordelen was. De mediane leeftijd was 70 jaar (bereik: 46 tot 87 jaar), 80% was man, 84,4% was blank, 67,8% had een baseline *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-score van 0 en 31,1% had ECOG-score van 1. Patiënten hadden een gemiddelde van 3 eerdere therapielijnen (bereik: 1 tot 8), met als reden voor stopzetting van de meest recente eerdere behandeling met een BTK-remmer progressie bij 81,1% van de patiënten en intolerantie bij 13,3% van de patiënten. 95,6% van de patiënten kreeg eerdere anti-CD20-therapie, 87,8% chemotherapie, 18,9% autologe stamceltransplantatie, 4,4% allogene stamceltransplantatie, 15,6% eerdere BCL2-remmer en 4,4% kreeg eerdere behandeling met chimere antigeenreceptor-gemodificeerde T-cellen (CAR-T-celtherapie). 38,9% van de patiënten had extranodale betrokkenheid en 26,7% had een tumormassa groter dan of gelijk aan 5 cm. De vereenvoudigde *MCL Internationale Prognostische Index* (sMIPI)-score was laag bij 22,2%, intermediair bij 55,6% en hoog bij 22,2% van de patiënten.

Van de 164 patiënten met MCL die deelnamen aan onderzoek 18001, ondergingen 9 patiënten een dosisverlaging, waaronder 6 responders die op therapie konden blijven en een duurzame respons konden behouden na dosisverlagingen tot 150 mg eenmaal daags (3), 100 mg eenmaal daags (2) en 50 mg eenmaal daags (1).

De werkzaamheid van Jaypirca was gebaseerd op een respons beoordeeld aan de hand van de Lugano-criteria uit 2014 voor maligne lymfoom. Werkzaamheidsresultaten voor patiënten die ten minste één eerdere BTK-remmer kregen en waren geïncludeerd in de PAS zijn samengevat in tabel 2. Van de 90 patiënten in de PAS kregen 79 ten minste 1 dosis van 200 mg eenmaal daags. Van deze 79 patiënten begonnen er 77 met 200 mg eenmaal daags, 1 dosis verhoogd vanaf een lagere dosis en 1 dosis verlaagd vanaf een hogere dosis. De mediane behandelingsduur was 5,24 maanden (bereik: 0,2 tot 39,6 maanden). Onder de 51 responders was de mediane tijd tot respons 1,84 maanden (bereik: 1,0 tot 7,5 maanden).

Hoewel subgroepanalyses een beperkt aantal patiënten weergeven, werden klinisch relevante werkzaamheidsresultaten waargenomen in belangrijke subgroepen, waaronder patiënten die eerdere behandeling met BTK-remmers hadden stopgezet vanwege intolerantie of progressie en ongeacht het aantal en type van eerdere behandelingen.

Tabel 2: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens in onderzoek 18001 voor MCL-patiënten die ten minste één eerdere BTK-remmer hebben gekregen

	Pirtobrutinib N = 90
Objectieve responspercentage (complete respons + partiële respons)	
Responspercentage (95%-BI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR - percentage	18,9
PR - percentage	37,8
Responsduur	
Mediaan - maanden (95%-BI)	17,61 (7,29; 27,24)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval, NE = niet in te schatten, CR = complete respons, PR = partiële respons.

Sluitingsdatum van gegevensverzameling: 29 juli 2022. De mediane follow-uptijd voor responsduur was 12,68 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Jaypirca in alle subgroepen van pediatrische patiënten met rijpe B-celmaligniteiten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van pirtobrutinib werd vastgesteld bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met kanker. De doses varieerden van 25 mg tot 300 mg eenmaal daags (0,125 tot 1,5 keer de aanbevolen dosis van 200 mg eenmaal daags), tot enkelvoudige doses van 900 mg. Verhogingen in plasmablootstelling waren ongeveer dosisproportioneel. Steady state werd bereikt binnen 5 dagen na eenmaal daagse dosering, en bij kankerpatiënten was de gemiddelde [variatiecoëfficiënt (CV%)] accumulatieverhouding na toediening van 200 mg eenmaal daags 1,63 (26,7%) op basis van de AUC. Drie

patiëntfactoren werden toegeschreven aan veranderingen in de farmacokinetiek van pirtobrutinib: lichaamsgewicht, serumalbumine en absolute eGFR. Een toename van het lichaamsgewicht van 70 kg naar 120 kg zal naar verwachting de klaring van pirtobrutinib met 24% verhogen; een verlaging van de absolute eGFR van 90 ml/min tot 30 ml/min zal naar verwachting de klaring van pirtobrutinib met 16% verminderen; en een verlaging van serumalbumine van 40 g/liter naar 30 g/liter zal naar verwachting de klaring van pirtobrutinib met 21% verhogen. Het is onwaarschijnlijk dat deze factoren alleen zullen leiden tot betekenisvolle veranderingen in de farmacokinetiek van pirtobrutinib en dosisaanpassingen worden niet aanbevolen.

De gemiddelde (CV%) steady-state AUC en C_{max} waren respectievelijk 91.100 h*ng/ml (41%) en 6.480 ng/ml (26%) bij de aanbevolen dosis van 200 mg eenmaal daags bij kankerpatiënten.

Bij de aanbevolen dosering bereikte pirtobrutinib farmacokinetische blootstellingen die hoger kunnen zijn dan de BTK IC₉₆ bij dalwaarde en daarmee tonische BTK-remming geven gedurende de eenmaal daags doseringsperiode, ongeacht de intrinsieke mate van BTK-omzetting.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van pirtobrutinib na een enkelvoudige orale dosis van 200 mg is 85,5% bij gezonde proefpersonen. De mediane tijd tot piekplasmaconcentratie (t_{max}) is ongeveer 2 uur bij zowel kankerpatiënten als gezonde proefpersonen. Er is geen pH-afhankelijkheid voor absorptie.

Effect van voedsel

Een vetrijke en calorierijke maaltijd toegediend aan gezonde proefpersonen verlaagde de C_{max} van pirtobrutinib met 23% en vertraagde de t_{max} met 1 uur. Er was geen effect op de AUC van pirtobrutinib. Pirtobrutinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare centrale distributievolume van pirtobrutinib is 29,0 liter bij kankerpatiënten. De plasma-eiwitbinding is 96% en was onafhankelijk van de concentratie tussen 0,5 en 50 μ M. In plasma van gezonde proefpersonen en proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis was de eiwitbinding 96%. De gemiddelde bloed-plasmaratio is 0,79.

Biotransformatie

Hepatisch metabolisme is de belangrijkste klaringsroute voor pirtobrutinib. Pirtobrutinib wordt gemetaboliseerd tot verschillende inactieve metabolieten door CYP3A4, UGT1A8 en UGT1A9. Er is geen klinisch relevante invloed van CYP3A-modulatie op de blootstelling aan pirtobrutinib.

Pirtobrutinib remt CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4 *in vitro* en remt minimaal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 of CYP2D6 bij 60 μ M. *In vitro* induceert pirtobrutinib CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, en CYP2B6.

Pirtobrutinib remt UGT1A1 *in vitro* minimaal, met een IC₅₀ = 18 μ M.

Gelijktijdige toediening met transportersubstraten/-remmers

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat pirtobrutinib een substraat is van P-gp en BCRP.

Pirtobrutinib is een remmer van P-gp en BCRP *in vitro*. Pirtobrutinib beïnvloedde de farmacokinetiek van digoxine, een P-gp-substraat, en rosuvastatine, een BCRP-substraat, in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring van pirtobrutinib is 2,04 liter/uur met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 19 uur. Na een eenmalige radioactief gelabelde dosis van 200 mg pirtobrutinib aan gezonde proefpersonen werd 37% van de dosis teruggevonden in de feces (18% onveranderd) en 57% in de urine (10% onveranderd).

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgewicht

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met kanker hadden leeftijd (bereik 27 – 95 jaar), ras, geslacht en lichaamsgewicht (bereik 35,7 – 152,5 kg) geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan pirtobrutinib.

Nierfunctiestoornis

In een populatiefarmacokinetische analyse van kankerpatiënten, patiënten met lichte (eGFR 60 tot < 90 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot < 60 ml/min), was de klaring van pirtobrutinib 16% tot 27% lager vergeleken met de klaring bij patiënten met een normale nierfunctie, resulterend in een verwachte blootstelling van $AUC = 94.100 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ en $C_{\max} = 6.680 \text{ ng/ml}$ bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (16-19% hoger in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie) en $AUC = 108.000 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ en $C_{\max} = 7.360 \text{ ng/ml}$ bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (28 tot 36% hoger in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie).

In een klinisch-farmacologisch onderzoek met verder gezonde vrijwilligers was de schijnbare klaring 35% lager bij vier deelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot < 30 ml/min) in vergelijking met acht deelnemers met een normale nierfunctie (eGFR \geq 90 ml/min), resulterend in blootstellingen van $AUC_{0\text{-}inf} = 115.000 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ en $C_{\max} = 2.980 \text{ ng/ml}$ (respectievelijk 62% hoger en 7% lager in vergelijking met een normale nierfunctie).

Patiënten met dialyseafhankelijk terminaal nierfalen werden niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er waren geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van pirtobrutinib voor elke graad van leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A, B, en C of totaalbilirubine en ongeacht welke ASAT). In een speciaal onderzoek naar leverfunctiestoornis waren de gemiddelde AUC en C_{\max} van pirtobrutinib vergelijkbaar tussen proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) en proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) was de AUC 15% lager in vergelijking met een normale leverfunctie en de C_{\max} was vergelijkbaar. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) was de AUC van pirtobrutinib 21% lager en gemiddelde C_{\max} 24% lager dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De ongebonden fractie (f_u) voor pirtobrutinib bij proefpersonen nam over het algemeen toe naarmate de ernst van de leverfunctiestoornis toenam. Daarom werd er na correctie van de farmacokinetische blootstellingsparameters van pirtobrutinib met f_u geen klinisch significant verschil waargenomen in de ongebonden farmacokinetische blootstellingsparameters van pirtobrutinib (AUC_u en $C_{\max,h}$) tussen proefpersonen met enige mate van leverfunctiestoornis en proefpersonen met een normale leverfunctie.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met pirtobrutinib bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de onderzoeken met herhaalde dosering werden verminderde T-cel-afhankelijke antilichaamrespons bij ratten (bij 0,69-voudige blootstelling bij de mens bij de aanbevolen dosis van 200 mg gebaseerd op

de AUC) en minimale tot lichte laesies van het hoornvlies bij honden (bij een 0,42-voudige blootstelling bij de mens) waargenomen.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Pirtobrutinib was niet mutageen bij een bacteriële mutageniteitstest (Ames). Pirtobrutinib was aneugeen in twee micronucleustesten *in vitro* met menselijke perifere bloedlymfocyten. Pirtobrutinib had geen effect in een micronucleustest met rattenbeenmerg *in vivo* bij doses tot 2.000 mg/kg (enkele dosis), wat ongeveer een 11 keer hogere blootstelling is (rekening houdend met de ongebonden C_{max}-waarde bij vrouwelijke dieren) dan de blootstelling bij de mens bij 200 mg.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met pirtobrutinib.

Embryotoxiciteit/teratogeniciteit

In reproductieonderzoeken met dieren werd pirtobrutinib toegediend aan drachtige ratten tijdens de organogenese, wat leidde tot een afname in het foetale lichaamsgewicht, embryofoetale mortaliteit en foetale misvormingen bij blootstelling van de moeder van 3,0 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis van 200 mg gebaseerd op de AUC.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met pirtobrutinib. In onderzoeken naar toxiciteit met herhaalde dosering gedurende 3 maanden had pirtobrutinib geen effect op de mannelijke voortplantingsorganen bij 0,69-voudige en 0,42-voudige menselijke blootstelling bij respectievelijk ratten en honden in de aanbevolen dosis van 200 mg gebaseerd op de AUC. Pirtobrutinib had geen effect op de vrouwelijke voortplantingsorganen bij 4,0-voudige en 0,42-voudige menselijke blootstelling bij respectievelijk ratten en honden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromelloseacetaatsuccinaat
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Colloïdaal silica, gehydrateerd

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide
Triacetine
Indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen van polyvinylchloride/polychloortrifluorethyleen afgesloten met een aluminiumfolie in verpakkingen van 28, 30 of 84 filmomhulde tabletten.

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakkingen van polyvinylchloride/polychloortrifluorethyleen afgesloten met een aluminiumfolie in verpakkingen van 28, 30, 56, 60, 84 of 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1738/001
EU/1/23/1738/002
EU/1/23/1738/003
EU/1/23/1738/004
EU/1/23/1738/005
EU/1/23/1738/006
EU/1/23/1738/007
EU/1/23/1738/008
EU/1/23/1738/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van pirtobrutinib bij de behandeling van patiënten met mantelcellymfoom (MCL) dient het klinisch onderzoeksrapport van het fase 3-onderzoek LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321), waarin pirtobrutinib wordt vergeleken met een BTK-remmer naar keuze van de onderzoeker, bij patiënten met eerder behandelde, BTK-remmer-naïeve MCL te worden ingediend uiterlijk	31 december 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING VOOR 50 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten
pirtobrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg pirtobrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste manier weg.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jaypirca 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN VOOR 50 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jaypirca 50 mg tabletten
pirtobrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten
pirtobrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg pirtobrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste manier weg.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jaypirca 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN VOOR 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jaypirca 100 mg tabletten
pirtobrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten pirtobrutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Jaypirca en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Jaypirca en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Jaypirca is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof pirtobrutinib bevat. Het behoort tot een klasse geneesmiddelen die remmers van Bruton's tyrosinekinase (BTK-remmers) worden genoemd.

Het wordt gebruikt zonder andere geneesmiddelen (monotherapie) voor de behandeling van mantelcellymfoom (MCL) bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een andere BTK-remmer. MCL is een agressieve (snel groeiende) vorm van kanker van een type witte bloedcellen die B-cellen genoemd worden. B-cellen maken deel uit van het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam). Dit geneesmiddel wordt gebruikt wanneer de kanker is teruggekomen (recidief) of wanneer de behandeling niet heeft gewerkt (refractair).

Hoe werkt dit middel?

Dit middel werkt bij MCL door het blokkeren van BTK, een eiwit in het lichaam dat helpt bij de groei en overleving van MCL-cellen. Door BTK te blokkeren, helpt dit middel deze cellen te doden en hun aantal te verminderen. Hierdoor kan verergering van de kanker worden vertraagd.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor pirtobrutinib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u een infectie heeft of een verhoogd risico loopt op het ontwikkelen van een opportunistische infectie (infecties die worden waargenomen bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem). Uw arts kan u mogelijk geneesmiddelen geven om infectie te behandelen of te voorkomen;
- als u ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen heeft of ooit heeft gehad, of als u geneesmiddelen of supplementen gebruikt die uw risico op bloedingen kunnen verhogen. Zie rubriek ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’ hieronder;
- als u onlangs een laag aantal rode bloedcellen (anemie), neutrofielen (een soort witte bloedcel die infectie bestrijdt) of bloedplaatjes (bestanddelen die het bloed helpen stollen) heeft gehad;
- als u onlangs een operatie heeft ondergaan of van plan bent om een operatie te ondergaan. Uw arts kan u vragen om te stoppen met dit middel voor een korte tijd (3 tot 5 dagen) vóór en na de operatie;
- als u een onregelmatige hartslag heeft of ooit heeft gehad, of andere hart- en/of bloedvatproblemen heeft, zoals hoge bloeddruk, een voorgeschiedenis van een hartaanval of een beschadiging van de hartklep.

Tijdens de behandeling met dit middel kunt u infecties krijgen. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van koorts, rillingen, zwakte, verwardheid, pijn in het lichaam, hoesten, verkoudheid of griepverschijnselen, of wanneer u zich vermoeid voelt, kortademig bent, pijn of een brandend gevoel heeft bij het plassen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie.

Neem contact op met uw arts als u een nieuw aangedaan plekje krijgt of een verandering ziet in het uiterlijk van een gebied op de huid, aangezien behandeling met dit middel het risico op het krijgen van huidkanker kan verhogen. Gebruik bescherming tegen de zon en controleer uw huid regelmatig.

Er is tijdens de behandeling met dit middel in zeldzame gevallen melding gemaakt van ongebruikelijke niveaus van chemische stoffen in het bloed, veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen. Dit wordt ook wel tumorlyssyndroom (TLS) genoemd. Dit kan leiden tot veranderingen in de nierfunctie, abnormale hartslag of epileptische aanvallen. Uw arts of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg kan bloedonderzoek doen om te controleren op TLS.

Uw arts zal u controleren op klachten en verschijnselen van bloedingen (zie rubriek 4) en zo nodig de aantallen bloedcellen controleren tijdens de behandeling.

Uw arts kan uw hartritme controleren op afwijkingen tijdens de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit komt omdat het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Gebruikt u naast Jaypirca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit middel kan ervoor zorgen dat u gemakkelijker bloedt. Dit betekent dat u uw arts moet vertellen als u andere geneesmiddelen gebruikt die het risico op bloedingen verhogen. Dit omvat geneesmiddelen zoals:

- acetylsalicylzuur (aspirine) en niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), zoals ibuprofen en naproxen;
- antistollingsmiddelen zoals warfarine, heparine en andere geneesmiddelen voor de behandeling of preventie van bloedstolsels;
- supplementen die het risico op bloedingen verhogen, zoals visolie, vitamine E of lijnzaad.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Vertel uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, want dit middel kan de werking van deze geneesmiddelen beïnvloeden:

- repaglinide, rosiglitazon of pioglitazon (gebruikt voor de behandeling van diabetes)
- dasabuvir (gebruikt voor hepatitis C-infectie)
- selexipag (gebruikt voor de behandeling van een vorm van hoge bloeddruk in de longen die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd)
- rosuvastatine (een statine, een bepaald soort geneesmiddel voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte)
- montelukast (gebruikt voor de behandeling van astma)
- digoxine (gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen)
- dabigatran etexilaat (een antistollingsmiddel, een bepaald soort geneesmiddel dat gebruikt wordt om bloedstolsels te voorkomen)
- fenobarbital (een barbituraat, een bepaald soort geneesmiddel dat gebruikt wordt om epileptische aanvallen te behandelen)
- mefenytoïne, fenytoïne en carbamazepine (een bepaald soort geneesmiddelen die gebruikt worden om epileptische aanvallen te behandelen)
- midazolam (een kalmeringsmiddel),
- alfentanil (een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor anesthesie)
- tacrolimus (gebruikt om afstoting van organen en huidaandoeningen te voorkomen)
- rifampicine (een antibioticum)
- methotrexaat (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om andere vormen van kanker of stoornissen van het immuunsysteem te behandelen)
- mitoxantron (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om andere vormen van kanker te behandelen)

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit middel niet tijdens de zwangerschap. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 weken na uw laatste dosis van dit middel. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt.

Als u een man bent, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na uw laatste dosis van dit middel.

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit middel en gedurende één week na uw laatste dosis van dit middel. Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt.

Het is niet bekend of dit middel invloed heeft op de vruchtbaarheid. Neem contact op met uw arts of apotheker voor advies als u van plan bent om zwanger te worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Jaypirca heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. U kunt zich vermoeid voelen, duizelig of zwak na het innemen van dit middel en dit kan van invloed zijn op uw vermogen om te rijden of machines te bedienen.

Jaypirca bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Jaypirca bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dagelijkse dosis van 200 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt tijdens het innemen van dit middel, kan uw arts de behandeling tijdelijk stopzetten of uw dosis verlagen.

Dit middel moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. U kunt de tabletten met of zonder voedsel innemen. Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Kauw, breek of maal de tabletten niet fijn voor het doorslikken, om ervoor te zorgen dat u de juiste dosis krijgt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u meer van dit middel ingenomen dan zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar een ziekenhuis voor advies. Neem de tabletten en deze bijsluiter mee. Het kan zijn dat er een medische behandeling nodig is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er minder dan 12 uur zijn verstreken na het gebruikelijke tijdstip waarop u uw dosis inneemt: neem de gemiste dosis dan meteen in. Neem de volgende dag de volgende dosis op uw gebruikelijke geplande tijdstip in.
- Als er meer dan 12 uur zijn verstreken na het gebruikelijke tijdstip waarop u uw dosis inneemt: sla de gemiste dosis over. Neem de volgende dag de volgende dosis op uw gebruikelijke geplande tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op uw gebruikelijke geplande tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis als u moest braken. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van dit middel en vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- jeukende bultige huiduitslag, ademhalingsproblemen, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel – mogelijk heeft u een allergische reactie op het geneesmiddel.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- koorts, koude rillingen, gevoel van zwakte of verwardheid, hoesten, verkoudheid of griepverschijnselen, kortademigheid, pijn of een brandend gevoel bij het plassen; dit kunnen klachten zijn van een infectie. Hierbij kan het gaan om vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) van een infectie van de longen (longontsteking), neus, bijholtes of keel (infectie van de bovenste luchtwegen) of de urinewegen.
- bloedingen, die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen. Verschijnselen kunnen de vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) zoals bloedneus en ophoping van bloed onder weefsel (hematoom) omvatten. Andere verschijnselen van

- bloedingen kunnen bestaan uit roze of bruine urine, bloeding in het weefsel van het oog, zwarte ontlasting of ontlasting met bloed, bloedend tandvlees, braken of ophoesten van bloed.
- onregelmatige hartslag, zwakke of onregelmatige polsslag, licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, onaangenaam gevoel op de borst. Dit zijn klachten van hartritme problemen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- vermoeidheid
- laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcel die infectie bestrijdt; neutropenie)
- frequente of dunne ontlasting (diarree)
- blauwe plekken
- kneuzingen
- misselijkheid
- laag aantal rode bloedcellen (anemie), wat kan leiden tot vermoeidheid en bleke huid
- gewrichtspijn (artralgie)
- laag aantal bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen te stollen; trombocytopenie)
- huiduitslag
- buikpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- lymfocytose (een hoger dan normaal aantal lymfocyten, een type witte bloedcellen, in het bloed).
- uiterst kleine bloedvlekken onder de huid (petechiën)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pirtobrutinib. Elke filmomhulde tablet bevat 50 of 100 mg pirtobrutinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: hypromelloseacetaatsuccinaat; microkristallijne cellulose; lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Jaypirca bevat lactose”); croscarmellose natrium (zie rubriek 2 “Jaypirca bevat natrium”); magnesiumstearaat; colloïdaal silica, gehydrateerd.
 - Filmomhulling van de tablet: hypromellose; titaniumdioxide; triacetine; indigokarmijn (E132).

Hoe ziet Jaypirca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Jaypirca 50 mg wordt geleverd als een blauwe, afgerond driehoekige filmomhulde tablet (tablet) met “Lilly 50” gegraveerd aan één zijde en “6902” aan de andere zijde. Het is beschikbaar in blisterverpakkingen van 28, 30 of 84 filmomhulde tabletten.

Jaypirca 100 mg wordt geleverd als een blauwe, ronde tablet met “Lilly 100” gegraveerd aan één zijde en “7026” aan de andere zijde. Het is beschikbaar in blisterverpakkingen van 28, 30, 56, 60, 84 of 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.