

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 50 mg filmdrasjerte tabletter
Jaypirca 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jaypirca 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg pirtobrutinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 38 mg laktose (som monohydrat).

Jaypirca 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg pirtobrutinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 77 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Jaypirca 50 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, 9 x 9 mm, trekantet tablett med buede sider, merket med "Lilly 50" på den ene siden og "6902" på den andre siden.

Jaypirca 100 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, 10 mm, rund tablett, merket med "Lilly 100" på den ene siden og "7026" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Jaypirca som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinease (BTK)-hemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Jaypirca skal startes og overvåkes av leger med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Anbefalt dose er 200 mg pirtobrutinib én gang daglig.

Jaypirca dosering skal avbrytes til bedring til grad 1 eller baseline når pasienten opplever følgende:

- Grad 3 nøytropeni med feber og/eller infeksjon
- Grad 4 nøytropeni som varer ≥ 7 dager
- Grad 3 trombocytopeni med blødning
- Grad 4 trombocytopeni
- Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet

Asymptomatisk lymfocytose anses ikke som en bivirkning, og pasienter som opplever dette skal fortsette behandling med Jaypirca.

I den kliniske studien ble bivirkninger hos et begrenset antall pasienter håndtert med dosereduksjon (se pkt. 5.1).

Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Dersom en pasient har glemt en dose og det har gått mer enn 12 timer, skal pasienten instrueres om å ta neste dose til vanlig tid. En ekstra dose skal ikke tas. Ved oppkast skal pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data på bruk hos pasienter som får dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Jaypirca hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Jaypirca er til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele med et glass vann for å sikre jevnt opptak (pasientene skal ikke tygge, knuse eller dele tablettene før de svelges). Tablettene kan tas med eller uten mat. Pasientene bør ta dosen til omtrent samme tid hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter behandlet med Jaypirca. Infeksjoner av grad 3 eller høyere som hyppigst ble rapportert var pneumoni, covid-19-pneumoni, covid-19 og sepsis. Profylaktisk antimikrobiell behandling skal vurderes hos pasienter som har økt risiko for opportunistiske infeksjoner. Doseavbrudd kan være nødvendig basert på graden av infeksjon og om den oppstår med nøytropeni (se pkt. 4.2).

Blødninger

Blødningstilfeller, inkludert fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter behandlet med Jaypirca, med og uten trombocytopeni. Større blødningstilfeller av grad 3 eller høyere, inkludert gastrointestinal blødning og intrakraniell blødning, har blitt observert. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på blødning. Pasienter som får antikoagulantia eller blodplatehemmere kan ha økt risiko for blødninger. Risiko og nytte ved behandling med antikoagulantia eller blodplatehemmende behandling skal vurderes når disse administreres sammen med Jaypirca, og ytterligere overvåking for tegn på blødninger skal vurderes. Bruken av Jaypirca med warfarin eller andre vitamin K-antagonister er ikke undersøkt.

Doseavbrudd kan være nødvendig ved blødninger av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Nytte/risiko ved å seponere Jaypirca i 3 til 5 dager før og etter operasjonen skal vurderes avhengig av type operasjon og risiko for blødning.

Cytopenier

Cytopenier av grad 3 eller 4, inkludert nøytropeni, anemi og trombocytopeni, forekom hos pasienter behandlet med Jaypirca. Pasienter under behandling skal overvåkes med fullstendig blodtelling, som medisinsk indisert. Basert på graden av cytopeni kan doseavbrudd være nødvendig (se pkt. 4.2).

Atrieflimmer/flutter

Atrieflimmer og atrieflutter har blitt observert hos pasienter behandlet med Jaypirca, spesielt hos pasienter med tidligere atrieflimmer og/eller flere kardiovaskulære komorbiditeter. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på atrieflimmer og atrieflutter, og elektrokardiogram skal foretas som medisinsk indisert. Basert på graden av atrieflimmer/atrieflutter kan doseavbrudd være nødvendig (se pkt. 4.2).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter har ofte forekommet hos pasienter behandlet med Jaypirca, og de hyppigste typene er ikke-melanom hudkreft. Pasienter skal overvåkes for tegn på hudkreft og rådes til å bruke solbeskyttelse.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) har blitt sjelden rapportert ved Jaypirca behandling. Pasienter med høy risiko for TLS er de som har høy tumorbyrde før behandling. Pasienter bør vurderes for potensiell risiko for TLS og nøye monitoreres som klinisk indisert.

Prevensjon hos fertile kvinner og hos menn

Basert på funn hos dyr og gentoksisiteten til pirtobrutinib (se pkt. 5.3), kan pirtobrutinib forårsake fosterskader når det administreres til gravide kvinner. Fertile kvinner skal bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen og i 5 uker etter siste dose med Jaypirca. Menn anbefales å

bruke en sikker prevensjonsmetode og ikke gjøre en kvinne gravid under behandlingen og i 3 måneder etter siste dose med Jaypirca (se pkt. 4.6).

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver daglige dose på 200 mg, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pirtobrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, UGT1A8, og UGT1A9.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til pirtobrutinib

CYP3A-hemmere

I en klinisk studie økte itrakonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, AUC for pirtobrutinib med 48 % og endret ikke C_{max} for pirtobrutinib. Denne økningen i pirtobrutinib-eksponeringen er ikke klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av Jaypirca med CYP3A-hemmere.

CYP3A-induktorer

I en klinisk studie reduserte rifampin, en sterk CYP3A-induktor, AUC og C_{max} for pirtobrutinib med henholdsvis 71 % og 42 %. Selv om denne reduksjonen i pirtobrutinib-eksponering ikke forventes å ha klinisk betydning, skal sterke CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) om mulig unngås.

Samtidig administrering med legemidler som er protonpumpehemmere

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for pirtobrutinib når det ble administrert samtidig med omeprazol, en protonpumpehemmer.

Effekter av pirtobrutinib på farmakokinetikken til andre legemidler (økning i plasmakonsentrasjon)

CYP2C8-substrater

Pirtobrutinib er en moderat hemmer av CYP2C8. Pirtobrutinib økte AUC og C_{max} for repaglinid (et substrat for CYP2C8) med henholdsvis 130 % og 98 %. Siden pirtobrutinib kan øke plasmakonsentrasjonen av CYP2C8-substrater, anbefales det derfor å utvise forsiktighet ved samtidig administrering med CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid, dasabuvir, seleksipag, rosiglitazon, pioglitazon og montelukast).

BCRP-substrater

Pirtobrutinib er en moderat hemmer av BCRP. Pirtobrutinib økte AUC og C_{max} for rosuvastatin (et BCRP-substrat) med henholdsvis 140 % og 146 %. Siden pirtobrutinib kan øke plasmakonsentrasjonen av BCRP-substrater, anbefales det derfor å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin). Dersom samtidig administrering med BCRP-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. høydose metotreksat, mitoksantron) ikke kan unngås, skal nøye klinisk overvåking vurderes.

P-gp-substrater

Pirtobrutinib er en svak hemmer av P-gp. Pirtobrutinib økte AUC og C_{max} for digoksin (et P-gp-substrat) med henholdsvis 35 % og 55 %. Derfor kan pirtobrutinib øke plasmakonsentrasjonen av P-gp-substrater. Dersom samtidig administrering med P-gp-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. dabigatraneteksilat og digoksin) ikke kan unngås, skal nøye klinisk overvåking vurderes.

CYP2C19-substrater

Pirtobrutinib er en svak hemmer av CYP2C19. Pirtobrutinib økte AUC og C_{\max} for omeprazol (et CYP2C19-substrat) med henholdsvis 56 % og 49 %. Pirtobrutinib kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av CYP2C19-substrater. Dersom samtidig administrering med CYP2C19-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. fenobarbital og mefenytoin) ikke kan unngås, skal nøye klinisk overvåking vurderes.

CYP3A-substrater

Pirtobrutinib er en svak hemmer av CYP3A. Pirtobrutinib økte AUC og C_{\max} for oralt administrert midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) med henholdsvis 70 % og 58 %. Pirtobrutinib hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponering av intravenøst administrert midazolam. Derfor kan pirtobrutinib øke plasmakonsentrasjonen av CYP3A-substrater. Dersom samtidig administrering med CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, midazolam, takrolimus) ikke kan unngås, skal nøye klinisk overvåking vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos fertile kvinner og menn

Basert på funn hos dyr og gentoksisiteten til pirtobrutinib (se pkt. 5.3), kan pirtobrutinib forårsake fosterskader når det administreres til gravide kvinner. Fertile kvinner skal bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen og i 5 uker etter siste dose med Jaypirca. Menn anbefales å bruke en sikker prevensjonsmetode og ikke gjøre en kvinne gravid under behandlingen og i 3 måneder etter siste dose med Jaypirca (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Jaypirca hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Jaypirca skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om pirtobrutinib skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal avbrytes under behandling med Jaypirca og i én uke etter siste dose med Jaypirca.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av pirtobrutinib på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jaypirca har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, svimmelhet og asteni er rapportert hos noen pasienter under behandling med Jaypirca, og dette bør tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene uansett grad er: fatigue (26,3 %), nøytropeni (22,8 %), diaré (22,1 %) og kontusjon (19,0 %).

De vanligste alvorlige (grad ≥ 3) bivirkningene er: nøytropeni (19,7 %), anemi (7,9 %) og trombocytopeni (6,6 %).

Hyppigheten av behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger er 1,2 % og hyppigheten av dosereduksjoner på grunn av bivirkninger er 3,3 %.

De vanligste bivirkningene (rapportert hos mer enn 2 pasienter) som fører til dosereduksjon er nøytropeni (1,8 %), fatigue (0,4 %), trombocytopeni (0,3 %), anemi (0,3 %) og utslett (0,3 %). De vanligste bivirkningene (rapportert hos mer enn 2 pasienter) som fører til seponering er nøytropeni (0,4 %) og pneumoni (0,3 %).

Alvorlige bivirkninger assosiert med Jaypirca har forekommet hos 11,3 % av pasientene, og de vanligste alvorlige bivirkningene (forekom hos ≥ 1 % av pasientene) var pneumoni (4,7 %), nøytropeni (2,2 %), anemi (1,7 %) og urinveisinfeksjon (1,0 %).

Fatale bivirkninger er observert hos 0,3 % av pasientene (2 pasienter) med pneumoni og hos 0,1 % av pasientene (1 pasient) med blødning.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkningene forbundet med Jaypirca som monoterapi fra data fra kliniske studier. Bivirkningene er basert på samlede data fra 583 pasienter behandlet med Jaypirca som monoterapi, med 200 mg én gang daglig som startdose, uten doseøkning i en fase 1/2 klinisk studie. Pasientene ble behandlet for MCL, kronisk lymfatisk leukemi/småcellet lymfocytært lymfom (KLL/SLL) og andre non-Hodgkins lymfomer (NHL). Pasientene ble behandlet med Jaypirca med en median varighet på 8 måneder. Bivirkninger er oppført nedenfor etter MedDRA organklassesystem. Frekvenskategorier er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos pasienter behandlet med Jaypirca som monoterapi^a, med 200 mg én gang daglig

MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori (%) (Alle grader)	Grad $\geq 3^c$ (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni	Vanlige (8,2)	5,1
	Urinveisinfeksjon	Vanlige (6,9)	0,7
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige (5,0)	0
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^b	Svært vanlige (22,1)	19,2
	Trombocytopeni ^b	Svært vanlige (12,9)	7,0
	Anemi ^b	Svært vanlige (14,4)	8,2
	Lymfocytose ^b	Vanlige (5,1)	3,1
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige (9,8)	0,3
Hjertesykdommer	Arterieflimmer /arterieflutter	Vanlige (2,7)	1,0
Karsykdommer	Blødning ^b	Svært vanlige (16,8)	2,4
	Hematuri	Vanlige (3,1)	0,0
	Epistakse	Vanlige (3,8)	0,2
	Hematom	Vanlige (1,9)	0,2
	Blåmerke	Svært vanlige (21,8)	
	Kontusjon	Svært vanlige (18,2)	
	Petekkier	Vanlige (4,6)	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (19,9)	0,9
	Abdominalsmerter	Svært vanlige (10,3)	1,0
	Kvalme	Svært vanlige (14,1)	

Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^b	Svært vanlige (11,7)	0,3
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige (12,2)	0,5
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige (23,7)	1,2

^a Frekvenser er avledet fra behandling med Jaypirca hos pasienter med B-cellemaligniteter

^b Omfatter flere bivirkningsbegrep

^c Alvorlighetsgrad basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 5.0

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen maksimal tolerert dose ble fastslått i fase 1-studien der pasienter fikk gjentatte doser på opptil 300 mg én gang daglig. I studier med friske frivillige ble ingen doserelatert toksisitet observert når en maksimal enkeltdose på 900 mg ble administrert. Tegn og symptomer på overdosering av pirtobrutinib er ikke fastslått, og det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av pirtobrutinib. Overdosepasienter må overvåkes nøye og gis hensiktsmessig støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Pirtobrutinib er en reversibel, ikke-kovalent hemmer av BTK. BTK er et signalprotein i B-celleantigenreseptoren (BCR) og cytokinreseptorveier. I B-celler medfører BTK-signalering i aktivering av signalveier som er nødvendige for B-celleproliferasjon, forflytning, kjemotakse og adhesjon. Pirtobrutinib binder seg til villtype BTK, så vel som BTK som inneholder C481-mutasjoner, og fører til hemming av BTK-kinaseaktivitet.

Farmakodynamiske effekter

Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av en enkeltdose på 900 mg pirtobrutinib på det korrigerede QT-intervallet (QTc) ble evaluert hos 30 friske forsøkspersoner i en studie med placebo og positive kontroller. Den valgte dosen tilsvarer ca. det dobbelte av konsentrasjonene oppnådd ved steady state ved anbefalt dose på 200 mg én gang daglig. Pirtobrutinib hadde ingen klinisk relevant effekt på endringen i QT korrigert for hjertefrekvens ved bruk av Fridericias formel (QTcF) intervall (dvs. > 10 ms), og det var ingen sammenheng mellom eksponering for pirtobrutinib og endring i QTc-intervall.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Jaypirca ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet klinisk fase 1/2 studie: studie 18001 (BRUIN) hos voksne pasienter med MCL. Studien bestod av to deler: en fase 1 doseeskalering, der doseringsområdet for pirtobrutinib som monoterapi med 25 mg til 300 mg én gang

daglig ble studert, og en fase 2 doseutvidelse. Det primære formålet for fase 1 var å fastslå den anbefalte dosen av pirtobrutinib for fase 2, og dette ble funnet å være 200 mg én gang daglig, uten at en maksimal tolerert dose ble fastslått. Det primære målet for fase 2 var å vurdere antitumoraktiviteten til pirtobrutinib, basert på total responsrate vurdert av en uavhengig utredningskomité. Pasientene fikk Jaypirca oralt daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Studie 18001 inkluderte og behandlet totalt 164 pasienter med diagnosen MCL, og det primære analysesettet (PAS) for vurderingen av effekt var basert på de første 90 pasientene med MCL som var inkludert og der sentralnervesystemet (CNS) ikke var kjent involvert, var tidligere behandlet med en BTK-hemmer, hadde fått en eller flere doser med Jaypirca og hadde minst én lokasjon med radiografisk vurderbar sykdom. Median alder var 70 år (variasjon: 46 til 87 år), 80 % var menn, 84,4 % var av europeisk avstamning, 67,8 % hadde en baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 0, og 31,1 % hadde ECOG funksjonsstatus på 1. Pasientene hadde et mediantall på 3 tidligere behandlingslinjer (variasjon: 1 til 8), hvor årsak til seponering var progresjon hos 81,1 % av pasientene og intoleranse hos 13,3 % av pasientene under den seneste av de tidligere behandlingene med BTK-hemmer. 95,6 % av pasientene hadde tidligere fått anti-CD20-behandling, 87,8 % kjemoterapi, 18,9 % autolog stamcelletransplantasjon, 4,4 % allogene stamcelletransplantasjon, 15,6 % BCL2-hemmer og 4,4 % hadde tidligere fått behandling med kimær antigenreseptormodifiserte T-celler (CAR-T). 38,9 % av pasientene hadde ekstranodal infiltrasjon og 26,7 % hadde tumormasse større enn eller lik 5 cm. Simplified MCL International Prognostic Index (sMIPI)-score var lav hos 22,2 %, middels hos 55,6 % og høy hos 22,2 % av pasientene.

Av de 164 pasientene med MCL som ble inkludert i studie 18001, hadde 9 pasienter dosereduksjon, inkludert 6 respondere som var i stand til å forbli på terapi og opprettholde varig respons etter dosereduksjon til 150 mg én gang daglig (3), 100 mg én gang daglig (2) og 50 mg én gang daglig (1).

Effekten av Jaypirca var basert på en respons vurdert ved å bruke Lugano-kriteriene fra 2014 for malignt lymfom. Effekteresultater for pasienter som fikk minst én BTK-hemmer tidligere og ble inkludert i PAS er oppsummert i tabell 2. Av de 90 pasientene i PAS fikk 79 minst 1 dose på 200 mg én gang daglig. Av disse 79 pasientene startet 77 med 200 mg én gang daglig, 1 doseeskalerte fra en lavere dose og 1 reduserte dosen fra en høyere dose. Median tid med behandling var 5,24 måneder (variasjon: 0,2 til 39,6 måneder). Blant de 51 responderne var median tid til respons 1,84 måneder (variasjon: 1,0 til 7,5 måneder).

Mens undergruppeanalyser representerer et begrenset antall pasienter, ble klinisk betydningsfulle effekteresultater observert på tvers av viktige undergrupper, inkludert pasienter som seponerte tidligere behandling med BTK-hemmere på grunn av intoleranse eller progresjon og uavhengig av antall og type tidligere behandlinger.

Tabell 2: Oppsummering av effektdata i 18001-studien for MCL-pasienter som fikk minst én tidligere BTK-hemmer

	Pirtobrutinib N = 90
Objektiv responsrate (Komplett respons + delvis respons)	
Rate – prosent (95 % KI)	56,7 (45,8, 67,1)
CR – prosent	18,9
PR – prosent	37,8
Varighet av respons	
Median - måneder (95 % KI)	17,61 (7,29, 27,24)

Forkortelser: KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås, CR = komplett respons, PR = delvis respons.

Dato for data cut-off: 29. juli 2022. Median oppfølgingstid for varighet av respons var 12,68 måneder.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jaypirca i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved modne B-cellemaligniteter (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til pirtobrutinib ble karakterisert hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med kreft. Doser varierte fra 25 mg til 300 mg én gang daglig (0,125 til 1,5 ganger den anbefalte dosen på 200 mg én gang daglig), opp til enkeltdoser på 900 mg. Økning i plasmaeksponering var ca. doseproporsjonal. Steady state ble oppnådd innen 5 dager med dosering én gang daglig, og hos kreftpasienter var gjennomsnittlig [variasjonskoeffisient (CV %)] akkumuleringsratio etter administrering av 200 mg én gang daglig 1,63 (26,7 %) basert på AUC. Tre pasientfaktorer ble tilskrevet endringer i farmakokinetikken til pirtobrutinib: kroppsvekt, serumalbumin og absolutt eGFR. En økning i kroppsvekt fra 70 kg til 120 kg er forventet å øke pirtobrutinib-clearance med 24 %; en reduksjon i absolutt eGFR fra 90 ml/min til 30 ml/min er forventet å redusere pirtobrutinib-clearance med 16 %; og en reduksjon i serumalbumin fra 40 g/l til 30 g/l er forventet å øke pirtobrutinib-clearance med 21 %. Disse faktorene alene vil sannsynligvis ikke resultere i betydningsfulle endringer i farmakokinetikken til pirtobrutinib, og dosejusteringer anbefales ikke.

Gjennomsnittlig (CV %) AUC og C_{max} ved steady state var henholdsvis 91 100 t*ng/ml (41 %) og 6 480 ng/ml (26 %), ved anbefalt dose på 200 mg én gang daglig hos kreftpasienter.

Ved anbefalt dosering oppnår pirtobrutinib farmakokinetisk eksponering som kan overstige BTK IC₉₆ ved bunnkonsentrasjonen, og dermed gi tonisk BTK-målhemming gjennom hele doseringen med én gang daglig, uavhengig av den reelle omsetningshastigheten av BTK.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet til pirtobrutinib etter en enkelt oral dose på 200 mg er 85,5 % hos friske forsøkspersoner. Mediantiden for å nå maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) er ca. 2 timer hos både kreftpasienter og friske forsøkspersoner. Absorpsjon er ikke pH-avhengig.

Effekt av mat

Et fettrikt måltid med høyt kaloriinnhold som ble gitt til friske forsøkspersoner reduserte C_{max} for pirtobrutinib med 23 % og forsinket t_{max} med 1 time. Det var ingen effekt på AUC til pirtobrutinib. Pirtobrutinib kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum for pirtobrutinib er 29,0 l hos kreftpasienter. Plasmaproteinbinding er 96 % og var uavhengig av konsentrasjon mellom 0,5 og 50 µM. I plasma fra friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var proteinbindingen 96 %. Gjennomsnittlig blod til plasma-ratio er 0,79.

Biotransformasjon

Pirtobrutinib metaboliseres og skilles ut hovedsakelig via leveren. Pirtobrutinib metaboliseres til flere inaktive metabolitter av CYP3A4, UGT1A8 og UGT1A9. Det var ingen klinisk betydningsfull effekt av CYP3A-modulering på eksponering for pirtobrutinib.

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

Pirtobrutinib hemmer UGT1A1 minimalt *in vitro* med en IC₅₀ = 18 µM.

Samtidig administrering med transportsubstrater/hemmere

In vitro-studier indikerte at pirtobrutinib er et substrat for P-gp og BCRP.

Pirtobrutinib er en hemmer av P-gp og BCRP *in vitro*. I kliniske studier påvirket pirtobrutinib farmakokinetikken til digoksin, et P-gp-substrat, og rosuvastatin, et BCRP-substrat, i kliniske studier (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av pirtobrutinib er 2,04 l/t med en effektiv halveringstid på ca. 19 timer. Etter en enkeltdose radiomerket pirtobrutinib 200 mg til friske forsøkspersoner, ble 37 % av dosen gjenfunnet i feces (18 % uendret) og 57 % i urin (10 % uendret).

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med kreft, hadde alder (variasjon 27-95 år), etnisitet, kjønn og kroppsvekt (variasjon 35,7-152,5 kg) ingen klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for pirtobrutinib.

Nedsatt nyrefunksjon

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos kreftpasienter med lett (eGFR 60 til < 90 ml/min) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til < 60 ml/min), var clearance av pirtobrutinib 16 % til 27 % lavere sammenlignet med clearance hos pasienter med normal nyrefunksjon, noe som resulterer i forventet eksponering med AUC = 94 100 ng*t/ml og C_{max} = 6 680 ng/ml hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (16-19 % høyere sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon) og AUC = 108 000 ng*t/ml og C_{max} = 7 360 ng/ml hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (28 til 36 % høyere sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon).

I en farmakologisk klinisk studie av ellers friske frivillige, var tilsynelatende clearance 35 % lavere hos fire deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til < 30 ml/min) sammenlignet med åtte deltakere med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/min). som resulterer i eksponeringer med AUC_{0-inf} = 115 000 ng*t/ml og C_{max} = 2 980 ng/ml (henholdsvis 62 % høyere og 7 % lavere sammenlignet med normal nyrefunksjon).

Pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse ble ikke studert (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til pirtobrutinib for noen grad av nedsatt leverfunksjon (av Child Pugh A, B og C eller enhver totalbilirubin og enhver ASAT). I en dedikert studie på nedsatt leverfunksjon var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for pirtobrutinib lik for forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) og forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) var AUC 15 % lavere sammenlignet med normal leverfunksjon, og C_{max} var liknende. Hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) var AUC for pirtobrutinib 21 % lavere og

gjennomsnittlig C_{max} var 24 % lavere sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Fraksjonen ubundet (fu) pirtobrutinib hos forsøkspersoner økte generelt ettersom alvorlighetsgraden av nedsatt leverfunksjon økte. Etter å ha korrigert farmakokinetiske eksponeringsparametre for pirtobrutinib med fu, ble det derfor ikke observert noen klinisk signifikant forskjell i de ubundne farmakokinetiske eksponeringsparametrene for pirtobrutinib (AUC_u og $C_{max,u}$) mellom forsøkspersoner med enhver grad av nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Det ble ikke utført noen farmakokinetiske studier med pirtobrutinib hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studiene med gjentatt dosering ble redusert T-celleavhengig antistoffrespons hos rotter (ved 0,69 ganger eksponering hos mennesker ved anbefalt dose på 200 mg basert på AUC) og minimale til milde hornhinnelesjoner hos hunder (ved 0,42 ganger eksponering hos mennesker) observert.

Gentoksisitet / karsinogenitet

Pirtobrutinib var ikke mutagent i en bakteriell mutagenisitsanalyse (Ames). Pirtobrutinib var aneugenisk i to *in-vitro*-mikronukleusanalyser ved bruk av humane perifere blodlymfocytter. Pirtobrutinib hadde ingen effekt i en *in-vivo*-mikronukleusanalyse av benmarg hos rotter ved doser på opptil 2 000 mg/kg (enkeltdose), som er omtrent 11 ganger høyere eksponering (med tanke på ubundet C_{max} -verdi hos hundedyr) enn eksponering hos mennesker ved 200 mg.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med pirtobrutinib.

Embryotoksisitet/teratogenitet

I reproduksjonsstudier hos dyr resulterte administrering av pirtobrutinib hos drektige rotter under organogenesen til redusert fødselsvekt, embryoføtal mortalitet og føtale misdannelser ved maternelle eksponeringer 3 ganger human eksponering ved anbefalt dose på 200 mg basert på AUC.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført med pirtobrutinib. I studier på toksisitet ved gjentatt dosering med opptil 3 måneders varighet hadde pirtobrutinib ingen effekt på reproduksjonsorganer hos hanner ved 0,69 ganger og 0,42 ganger human eksponering hos henholdsvis rotter og hunder, ved den anbefalte doseringen på 200 mg basert på AUC. Pirtobrutinib hadde ingen effekt på reproduksjonsorganer hos hunner ved 4 ganger og 0,42 ganger human eksponering hos henholdsvis rotter og hunder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hypromelloseacetatsuksinat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid

Triacetin
Indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Jaypirca 50 mg filmdrasjerte tablett

Polyvinylklorid/polyklorotrifluoroetylen-blistere forseglet med aluminiumfolie i pakninger på 28, 30 eller 84 filmdrasjerte tablett.

Jaypirca 100 mg filmdrasjerte tablett

Polyvinylklorid/polyklorotrifluoroetylen-blistere forseglet med aluminiumfolie i pakninger på 28, 30, 56, 60, 84 eller 168 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av pirtobrutinib i behandlingen av pasienter med mantelcellelymfom (MCL), skal den kliniske studierapporten fra fase 3-studien LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL -321), som sammenligner	31. desember 2026

Beskrivelse	Forfallsdato
pirtobrutinib med utprøvers valg av BTK-hemmer hos pasienter med ubehandlet MCL tidligere behandlet med BTK-hemmer, sendes inn innen	

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKER TIL 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 50 mg filmdrasjerte tablett
pirtobrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg pirtobrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tablett

28 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
84 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt innhold skal kastes på hensiktsmessig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jaypirca 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE TIL 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 50 mg tabletter
pirtobrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKER TIL 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 100 mg filmdrasjerte tabletter
pirtobrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg pirtobrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt innhold skal kastes på hensiktsmessig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1738/004 (28 filmdrasjerte-tabletter)
EU/1/23/1738/005 (30 filmdrasjerte-tabletter)
EU/1/23/1738/006 (56 filmdrasjerte-tabletter)
EU/1/23/1738/007 (60 filmdrasjerte-tabletter)
EU/1/23/1738/008 (84 filmdrasjerte-tabletter)
EU/123/1738/009 (168 filmdrasjerte-tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jaypirca 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE TIL 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jaypirca 100 mg tabletter
pirtobrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Jaypirca 50 mg filmdrasjerte tabletter Jaypirca 100 mg filmdrasjerte tabletter pirtobrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jaypirca er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jaypirca
3. Hvordan du bruker Jaypirca
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jaypirca
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jaypirca er og hva det brukes mot

Jaypirca er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet pirtobrutinib. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmere.

Det brukes alene (monoterapi) til å behandle mantelcellelymfom (MCL) hos voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med en annen BTK-hemmer. MCL er en aggressiv (hurtigvoksende) kreft i en type hvite blodceller som kalles B-celler. B-celler er en del av immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem). Dette legemidlet brukes når kreften har kommet tilbake (tilbakefall), eller behandlingen ikke har virket (refraktær).

Hvordan Jaypirca virker

Ved MCL virker Jaypirca ved å blokkere BTK, et protein i kroppen som hjelper MCL-cellene med å vokse og overleve. Ved å blokkere BTK hjelper Jaypirca med å drepe disse cellene og kan redusere antallet, noe som kan bremse forverringen av kreften.

2. Hva du må vite før du bruker Jaypirca

Bruk ikke Jaypirca:

- dersom du er allergisk overfor pirtobrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Jaypirca:

- Dersom du har en infeksjon eller har økt risiko for å utvikle en opportunistisk infeksjon (infeksjoner sett hos pasienter med svekket immunsystem). Legen kan gi deg legemidler for å behandle eller forebygge infeksjoner.

- Dersom du har eller noen gang har hatt uvanlige blåmerker eller blødninger, eller bruker legemidler eller kosttilskudd som kan øke risikoen for blødning. Se avsnittet "Andre legemidler og Jaypirca" under.
- Dersom du nylig har hatt lave antall av røde blodceller (anemi), nøytrofiler (en type hvite blodceller som bekjemper infeksjoner) eller blodplater (blodkomponenter som hjelper blodet til å koagulere).
- Dersom du nylig har hatt en operasjon eller planlegger å ha operasjon. Legen kan be deg om å slutte å ta Jaypirca i en kort periode (3 til 5 dager) før og etter operasjonen.
- Dersom du har eller noen gang har hatt uregelmessig hjerterytme eller har andre hjerteproblemer og/eller problemer med blodårene, for eksempel høyt blodtrykk, hjerteinfarkt eller skade på hjerteklaffer.

Du kan få infeksjoner under behandlingen med Jaypirca. Kontakt legen dersom du har feber, frysninger, svakhetsfølelse, forvirring, smerter i kroppen, hoste, forkjølelse eller influensasymptomer, føler deg trøtt, føler at du er kortpustet, har smerter eller en brennende følelse når du urinerer. Dette kan være tegn på infeksjon.

Snakk med legen dersom du utvikler en ny lesjon eller synlig forandring av et hudområde, fordi behandling med Jaypirca kan øke risikoen for å utvikle hudkreft. Bruk solbeskyttelse og undersøk huden din regelmessig.

Uvanlige nivåer av kjemikalier i blodet forårsaket av rask nedbrytning av kreftceller, kjent som tumorlysesyndrom (TLS), er sjelden rapportert under behandling med Jaypirca. Dette kan føre til endringer i nyrefunksjonen, uregelmessig hjerterytme eller anfall. Legen din eller annet helsepersonell kan ta blodprøver for å se etter TLS.

Legen vil overvåke deg for tegn og symptomer på blødning (se avsnitt 4) og ved behov sjekke antall blodceller under behandlingen.

Legen kan ville overvåke hjerterytmen din for eventuelle uregelmessigheter under behandlingen.

Barn og ungdom

Ikke gi Jaypirca til barn og ungdom under 18 år. Dette fordi legemidlet ikke har blitt undersøkt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Jaypirca

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Jaypirca kan gjøre at du blør lettere. Dette betyr at du må informere legen om du tar andre legemidler som øker risikoen for blødning. Dette inkluderer legemidler som:

- acetylsalisylsyre (aspirin) og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) som ibuprofen og naproxen,
- antikoagulantia som warfarin, heparin og andre legemidler til behandling eller forebygging av blodpropp,
- kosttilskudd som kan øke risikoen for blødninger, slik som fiskeolje, vitamin E eller linfrø.

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Jaypirca.

Informert legen eller apoteket dersom du tar noen av følgende legemidler, fordi Jaypirca kan påvirke hvor godt disse legemidlene virker:

- Repaglinid, rosiglitazon eller pioglitazon (brukes til å behandle diabetes)
- Dasabuvir (brukes mot hepatitt C-infeksjon)
- Seleksipag (brukes til å behandle en type høyt blodtrykk i lungene, kalt pulmonal arteriell hypertensjon)
- Rosuvastatin (et statin, en type legemiddel som brukes til behandling av høyt kolesterol)

- Montelukast (brukes til å behandle astma)
- Digoksin (brukes til å behandle hjertesykdommer)
- Dabigatraneteksilat (en antikoagulant, en type legemiddel som brukes til å forhindre blodpropp)
- Fenobarbital (et barbiturat, en type legemiddel som brukes til å behandle anfall)
- Mefenytol, fenytoin og karbamazepin (en type legemiddel som brukes til å behandle anfall)
- Midazolam (beroligende),
- Alfentanil (legemiddel som brukes til anestesi)
- Takrolimus (brukes til å forhindre organavstøtning og hudsykdommer)
- Rifampicin (antibiotikum)
- Metotreksat (legemiddel som brukes til å behandle andre kreftformer eller sykdommer i immunsystemet)
- Mitoksantron (legemiddel som brukes til å behandle andre kreftformer)

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke bruk Jaypirca under graviditet. Dersom du er en kvinne som kan få barn, må du bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen og i 5 uker etter siste dose med Jaypirca. Informer legen straks dersom du blir gravid.

Dersom du er mann, må du bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen og i 3 måneder etter siste dose Jaypirca.

Du skal ikke amme mens du tar Jaypirca og i en uke etter siste dose med Jaypirca. Det er ikke kjent om Jaypirca går over i morsmelk.

Det er ikke kjent om Jaypirca vil påvirke fertilitet. Snakk med legen eller apoteket for å få råd dersom du planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Jaypirca har en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Du kan føle deg utmattet, svimmel eller svak etter å ha tatt Jaypirca, og dette kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Jaypirca inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Jaypirca inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver daglige dose på 200 mg, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Jaypirca

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen med Jaypirca er 200 mg én gang daglig.

Dersom du får visse bivirkninger når du tar Jaypirca, kan legen stoppe behandlingen midlertidig eller redusere dosen.

Jaypirca bør tas til omtrent samme tid hver dag. Du kan ta tablettene med eller uten mat. Svelg tablettene hele med et glass vann. Ikke tygg, knus eller del tablettene før du svelger dem. Dette er for å sikre at du får riktig dose.

Dersom du tar for mye av Jaypirca

Dersom du har tatt mer Jaypirca enn du skal, må du kontakte lege eller oppsøke sykehus umiddelbart for å få råd. Ta tablettene og dette pakningsvedlegget med deg. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Jaypirca

- Dersom det har gått mindre enn 12 timer etter den vanlige tiden for dosen: Ta den glemte dosen umiddelbart. Ta neste dose til vanlig planlagt tid neste dag.
- Dersom det har gått mer enn 12 timer etter den vanlige tiden for dosen: Hopp over den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid neste dag.
- Du skal ikke ta en dobbel dose Jaypirca som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta en dobbel dose Jaypirca hvis du kaster opp. Ta neste dose til vanlig tid.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Jaypirca og informer lege umiddelbart hvis du merker noen av de følgende bivirkningene:

- kløende ujevnt utslett, pustevansker, hevelse i ansiktet, leppene, tungen eller halsen – du kan ha en allergisk reaksjon på legemidlet.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende andre bivirkningene:

- feber, frysninger, svakhet eller forvirring, hoste, forkjølelses- eller influensasymptomer, kortpustethet, smerte eller brennende følelse ved vannlating, dette kan være tegn på infeksjon. Disse kan inkludere de vanlige bivirkningene (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) infeksjon i lungene (lungebetennelse), nese, bihule eller svelg (øvre luftveisinfeksjon) eller urinveier.
- blødning, som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer. Tegn kan inkludere de vanlige bivirkningene (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) neseblødninger og blodansamling under vev (hematom). Andre tegn på blødning kan inkludere rosa eller brun urin, blødning i vevet rundt øyet, svart avføring eller avføring med blod, blødende tannkjøtt, at du kaster opp eller hoster opp blod.
- uregelmessig hjerterytme, svak eller ujevn puls, ørhet, kortpustethet, ubehag i brystet, siden disse er symptomer på hjerterytme problemer (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Informer lege, apotek eller sykepleier hvis du merker noen av de følgende andre bivirkningene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- utmattelse (fatigue)
- lave nivåer med nøytrofiler (en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon, nøytropeni)
- hyppig eller løs avføring (diaré)
- blåmerker
- knusningsskader ved slag eller støt mot kroppen (kontusjon)
- kvalme
- lavt antall røde blodceller (anemi), som kan forårsake tretthet og blek hud
- leddsmerter (artralgi)

- lavt antall blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere; trombocytopeni)
- utslett
- magesmerter (abdominalsmerter)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- lymfocytose (et høyere enn normalt antall lymfocytter, en type hvite blodceller, i blodet)
- små blodflekker under huden (petekkier)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jaypirca

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jaypirca

Virkestoff er pirtobrutinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 eller 100 mg pirtobrutinib.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: hypromelloseacetatsuksinat, mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "Jaypirca inneholder laktose"), krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 "Jaypirca inneholder natrium"), magnesiumstearat, vannfri, kolloidal silika.
- Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid, triacetin, indigokarmin (E 132).

Hvordan Jaypirca ser ut og innholdet i pakningen

Jaypirca 50 mg kommer som en blå trekantet tablett med buede sider, merket med "Lilly 50" på den ene siden og "6902" på den andre siden. Den er tilgjengelig i blisterpakninger med 28, 30 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Jaypirca 100 mg kommer som en blå rund tablett, merket med "Lilly 100" på den ene siden og "7026" på den andre siden. Den er tilgjengelig i blisterpakninger med 28, 30, 56, 60, 84 eller 168 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).