

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jaypirca 50 mg comprimidos revestidos por película
Jaypirca 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jaypirca 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de pirtobrutinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 38 mg de lactose (mono-hidratada).

Jaypirca 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de pirtobrutinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 77 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Jaypirca 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido azul, em forma de triângulo arredondado, 9 x 9 mm, gravado com “Lilly 50” de um dos lados e “6902” do outro.

Jaypirca 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido azul, redondo, 10 mm, gravado com “Lilly 100” de um dos lados e “7026” do outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Jaypirca em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recaída ou refratário, previamente tratados com um inibidor da tirosina cinase de Bruton (BTK).

Jaypirca em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) em recaída ou refratária, previamente tratados com um inibidor BTK.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Jaypirca deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Posologia

A dose recomendada é de 200 mg de pirtobrutinib uma vez por dia (QD).

A dosagem de Jaypirca deve ser interrompida até à recuperação para Grau 1 ou *baseline* quando o doente experienciar os seguintes acontecimentos:

- Neutropenia de Grau 3 com febre e/ou infeção
- Neutropenia de Grau 4 com duração ≥ 7 dias
- Trombocitopenia de Grau 3 com hemorragia
- Trombocitopenia de Grau 4
- Toxicidade não-hematológica de Grau 3 ou 4

A linfocitose assintomática não é considerada uma reação adversa, e por isso, os doentes que experienciarem este acontecimento devem continuar a tomar Jaypirca.

Nos estudos clínicos, os acontecimentos adversos num número limitado de doentes foram geridos por redução da dose (ver secção 5.1).

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se tiverem passado mais de 12 horas desde a dose em falta, o doente deve ser instruído a tomar a dose seguinte no horário habitual; não deve ser tomada uma dose adicional. Se o doente vomitar, não deve ser tomada uma dose adicional, mas sim continuar com a dose seguinte no horário habitual.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose de acordo com a idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados sobre doentes em diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Jaypirca em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Jaypirca é um medicamento de administração oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água para garantir um resultado consistente (os doentes não devem mastigar, esmagar, nem dividir os comprimidos antes de os engolirem) e podem ser tomados com ou sem alimentos. Os doentes devem tomar os comprimidos todos os dias aproximadamente à mesma hora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções

Ocorreram infeções graves, incluindo casos fatais, em doentes tratados com Jaypirca. As infeções de Grau 3 ou superior mais frequentemente notificadas foram pneumonia, pneumonia por COVID-19, COVID-19 e sépsis. Deve ser considerada terapêutica profilática antimicrobiana em doentes com risco acrescido de infeções oportunistas. Poderá ser necessária a interrupção da dose, de acordo com o grau de infeção e se esta ocorrer com neutropenia (ver secção 4.2).

Hemorragia

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos, incluindo casos fatais, em doentes tratados com Jaypirca, com e sem trombocitopenia. Foram observados acontecimentos hemorrágicos graves de Grau 3 ou superior, incluindo hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hemorragia. Os doentes em tratamento com anticoagulantes ou antiplaquetários poderão ter um risco acrescido de hemorragia. Os riscos e benefícios da terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária devem ser considerados quando administrada concomitantemente com Jaypirca. Nestes casos, considerar a monitorização adicional de sinais de hemorragia. A utilização de Jaypirca não foi estudada concomitantemente com varfarina ou outros antagonistas da vitamina K.

Poderá ser necessária a interrupção da dose no caso de acontecimentos hemorrágicos de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

O benefício-risco da suspensão de Jaypirca durante 3 a 5 dias antes e depois de uma cirurgia deve ser considerado dependendo do tipo de cirurgia e do risco de hemorragia.

Citopenias

Ocorreram citopenias de Grau 3 ou 4, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia em doentes tratados com Jaypirca. Os valores do hemograma completo devem ser monitorizados nos doentes durante o tratamento, conforme indicação médica. Poderá ser necessário a interrupção da dose com base no grau de citopenia (ver secção 4.2).

Fibrilhação auricular/flutter

Foram observados casos de fibrilhação auricular e *flutter* auricular em doentes tratados com Jaypirca, em particular nos doentes com história de fibrilhação auricular e/ou múltiplas comorbilidades cardiovasculares. Os sinais e sintomas de fibrilhação auricular e *flutter* auricular devem ser monitorizados nos doentes; obter um eletrocardiograma conforme medicamente indicado. Poderá ser necessária a interrupção da dose com base no grau de fibrilhação auricular/*flutter* auricular (ver secção 4.2).

Segundas neoplasias malignas primárias

Ocorreram com frequência segundas neoplasias malignas primárias em doentes tratados com Jaypirca, sendo as mais frequentes as neoplasias cutâneas não-melanoma. Os doentes devem ser monitorizados

relativamente ao aparecimento de neoplasias cutâneas e devem ser aconselhados a protegerem-se da exposição ao sol.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) foi raramente notificada com a terapêutica com Jaypirca. Os doentes em risco elevado de SLT são aqueles com elevada carga tumoral antes do tratamento. Os doentes devem ser avaliados para o possível risco de SLT e monitorizados cuidadosamente conforme indicação clínica.

Contraceção em mulheres com potencial para engravidar e em homens

Pirtobrutinib pode causar danos ao feto quando administrado em grávidas, com base em observações em animais e na sua genotoxicidade (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 5 semanas após a última dose de Jaypirca. Os homens devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes e não devem procriar durante o período de tratamento e até 3 meses após a última dose de Jaypirca (ver secção 4.6).

Lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose diária de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Pirtobrutinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4, UGT1A8 e UGT1A9.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de pirtobrutinib

Inibidores do CYP3A

Num estudo clínico, itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4, aumentou a AUC de pirtobrutinib em 48 % mas não alterou a sua C_{max} . Este aumento da exposição ao pirtobrutinib não é clinicamente significativo. Portanto, não é necessário ajuste da dose de Jaypirca com inibidores do CYP3A.

Indutores do CYP3A

Num estudo clínico, rifampicina, um indutor potente do CYP3A, diminuiu a AUC e a C_{max} de pirtobrutinib em 71 % e 42 %, respetivamente. Apesar desta diminuição da exposição ao pirtobrutinib não se esperar que seja clinicamente significativa, se possível, deve evitar-se indutores potentes do CYP3A (ex. rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Administração concomitante com inibidores da bomba de protões

Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética de pirtobrutinib quando administrado concomitantemente com omeprazol, um inibidor da bomba de protões.

Efeitos de pirtobrutinib na farmacocinética de outros medicamentos (aumento da concentração plasmática)

Substratos do CYP2C8

Pirtobrutinib é um inibidor moderado do CYP2C8. Pirtobrutinib aumentou a AUC e a C_{max} da repaglinida (um substrato do CYP2C8) em 130 % e 98 %, respetivamente. Por isso, uma vez que pirtobrutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C8, recomenda-se

precaução quando concomitantemente administrado com substratos do CYP2C8 (ex. repaglinida, dasabuvir, selexipag, rosiglitazona, pioglitazona e montelucaste).

Substratos da BCRP

Pirtobrutinib é um inibidor moderado da BCRP. Pirtobrutinib aumentou a AUC e a C_{max} da rosuvastatina (um substrato da BCRP) em 140 % e 146 %, respetivamente. Por isso, uma vez que pirtobrutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da BCRP, aconselha-se precaução quando concomitantemente administrado com substratos da BCRP (ex. rosuvastatina). Se a coadministração com substratos BCRP com índice terapêutico estreito (ex. metotrexato em dose elevada, mitoxantrona) não puder ser evitada, deve ser considerada uma monitorização clínica rigorosa.

Substratos da P-gp

Pirtobrutinib é um inibidor fraco da P-gp. Pirtobrutinib aumentou a AUC e a C_{max} da digoxina (um substrato da P-gp) em 35 % e 55 %, respetivamente. Por isso, pirtobrutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da P-gp. Se a coadministração com substratos da P-gp de índice terapêutico estreito (ex. dabigatrano etexilato, e digoxina) não puder ser evitada, deve ser considerada uma monitorização clínica rigorosa.

Substratos do CYP2C19

Pirtobrutinib é um inibidor fraco do CYP2C19. Pirtobrutinib aumentou a AUC e a C_{max} de omeprazol (um substrato do CYP2C19) em 56 % e 49 %, respetivamente. Portanto, pirtobrutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2C19. Se a coadministração com substratos do CYP2C19 de índice terapêutico estreito (ex. fenobarbital e mefenitoína) não puder ser evitada, deve ser considerada uma monitorização clínica rigorosa.

Substratos CYP3A

Pirtobrutinib é um inibidor fraco do CYP3A. Pirtobrutinib aumentou a AUC e a C_{max} de midazolam administrado por via oral (substrato sensível do CYP3A) em 70 % e 58 %, respetivamente. Pirtobrutinib não teve um efeito clinicamente significativo na exposição de midazolam administrado por via intravenosa. Portanto, pirtobrutinib pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A. Se a coadministração com substratos CYP3A de índice terapêutico estreito (ex. alfentanil, midazolam, tacrolimus) não puder ser evitada, deve ser considerada uma monitorização clínica rigorosa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/ Contraceção em homens e em mulheres

Pirtobrutinib pode causar danos ao feto quando administrado em grávidas, com base em observações em animais e na sua genotoxicidade (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 5 semanas após a última dose de Jaypirca. Os homens devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes e não devem procriar durante o período de tratamento e até 3 meses após a última dose de Jaypirca (ver secção 4.4).

Gravidez

Não há dados sobre a utilização de Jaypirca em grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Jaypirca não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se pirtobrutinib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Jaypirca e até uma semana após a última dose de Jaypirca.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de pirtobrutinib na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Jaypirca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificados casos de fadiga, tonturas e astenia em alguns doentes durante o tratamento com Jaypirca, que devem ser tidos em consideração ao avaliar a capacidade dos doentes para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes, de qualquer grau, são: neutropenia (27,7 %), fadiga (26,2 %), diarreia (23,8 %), anemia (20,7 %), erupção cutânea (18,4 %) e contusões (17,8 %).

As reações adversas graves (Grau ≥ 3) mais frequentes são: neutropenia (23,9 %), anemia (11,2 %), trombocitopenia (9,7 %) e pneumonia (9,0 %).

A frequência da descontinuação do tratamento devido a reações adversas é de 4,2 % e a frequência de reduções de dose devido a reações adversas é de 4,8 %.

As reações adversas mais frequentes (notificadas por mais de 2 doentes) que resultam em reduções de dose são neutropenia (2,5 %), erupção cutânea (0,6 %), diarreia (0,4 %), fadiga (0,4 %) e trombocitopenia (0,4 %). As reações adversas mais frequentes (notificadas por mais de 2 doentes) que resultam em descontinuação de dose são neutropenia (1,0 %), anemia (1,0 %), pneumonia (0,9 %), trombocitopenia (0,7 %) e erupção cutânea (0,4 %).

Ocorreram reações adversas graves associadas a Jaypirca em 19,4 % dos doentes, sendo que as reações adversas graves mais frequentes (que ocorreram em ≥ 1 % dos doentes) foram pneumonia (8,0 %), neutropenia (3,2 %), anemia (2,6 %), fibrilhação arterial/flutter auricular (1,3 %) e infecção do trato urinário (1,0 %).

Observaram-se reações adversas fatais em 0,4 % dos doentes (3 doentes) por pneumonia, em 0,3 % dos doentes (2 doentes) por hemorragia e em 0,1 % dos doentes (1 doente) por infecção do trato urinário.

Lista tabelada de reações adversas

Na Tabela 1 encontram-se listadas as reações adversas medicamentosas (RAM) associadas a Jaypirca utilizado em monoterapia dos dados dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização. As RAM identificadas a partir de ensaios clínicos são baseadas nos dados agregados de 690 doentes tratados com Jaypirca em monoterapia com uma dose inicial de 200 mg QD sem escalonamento da dose no estudo clínico de fase 1/2 e de doentes tratados com Jaypirca em monoterapia 200 mg QD num estudo de fase 3. Os doentes foram tratados para LCM, leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) e outros linfomas não-Hodgkin (LNH). Os doentes foram expostos a Jaypirca durante uma mediana de 12 meses. As RAM encontram-se listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos MedDRA. Os grupos de frequência foram definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: RAM nos doentes tratados com Jaypirca^a

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	RAM	Categoria de frequência (%) (Todos os graus)	Grau ≥ 3 ^c (%)
Infecções e infestações	Pneumonia	Muito frequentes (13,8)	9,0
	Infeção do trato respiratório superior	Muito frequentes (10,1)	0,1%
	Infeção do trato urinário	Frequentes (9,9)	1,4
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia ^b	Muito frequentes (27,7)	23,9
	Anemia ^b	Muito frequentes (20,7)	11,2
	Trombocitopenia ^b	Muito frequentes (16,8)	9,7
	Linfocitose ^b	Frequentes (6,4)	3,9
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes (12,6)	0,7
Cardiopatias	Fibrilhação auricular e <i>flutter</i> auricular	Frequentes (3,8)	1,7
Vasculopatias	Hemorragia ^b	Muito frequentes (20,3)	2,8
	Epistaxe	Frequentes (5,2)	0
	Hematúria	Frequentes (4,5)	0,1
	Hematomas	Frequentes (1,7)	0,1
	Hemorragia conjuntival	Frequentes (1,7)	0,1
	Equimose ^b	Muito frequentes (19,7)	0,3
	Contusões	Muito frequentes (17,8)	0,1
	Petéquias	Frequentes (5,7)	0
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes (23,8)	1,0
	Náuseas	Muito frequentes (16,7)	0,4
	Dor abdominal	Muito frequentes (10,4)	1,0
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas	Desconhecida	Desconhecida
Afeções da pele e dos tecidos subcutâneos	Erupção cutânea ^b	Muito frequentes (18,4)	1,2
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequentes (14,6)	1,2
Perturbações gerais e no local de administração	Fadiga	Muito frequentes (26,2)	1,9
	Edema periférico	Muito frequentes (11,6)	0,3

^a As frequências são deduzidas da exposição a Jaypirca de doentes com neoplasias malignas dos linfócitos B

^b Inclui múltiplos termos de reações adversas

^c Atribuição do grau de gravidade com base nos Critérios de Terminologia Comum de Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) versão 5.0

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi atingida a dose máxima tolerada no estudo de fase I no qual foram administradas aos doentes doses repetidas até 300 mg uma vez por dia. Em estudos com voluntários saudáveis, não se observou qualquer toxicidade relacionada com a dose quando foi administrada uma única dose máxima de

900 mg. Os sinais e sintomas da sobredosagem com pirtobrutinib não foram estabelecidos e não há tratamento específico para a sobredosagem.

Os doentes que experienciem sobredosagem devem ser cuidadosamente monitorizados, e deve ser instituído tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EL05

Mecanismo de ação

Pirtobrutinib é um inibidor reversível, não covalente da BTK. A BTK é uma proteína de sinalização do recetor de antígeno das células B (BCR) e das vias do recetor da citocina. Nas células B, a sinalização da BTK resulta na ativação das vias necessárias para a proliferação, migração, quimiotaxia e adesão das células B. Pirtobrutinib liga-se à BTK de tipo selvagem, bem como à BTK com as mutações C481, resultando na inibição da atividade da cinase BTK.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de uma dose única de 900 mg de pirtobrutinib no intervalo QT corrigido (QTc) foi avaliado num estudo com placebo e controlos positivos em 30 indivíduos saudáveis. A dose selecionada é equivalente a cerca de duas vezes superior às concentrações alcançadas no estado estacionário com a dose recomendada de 200 mg uma vez por dia. Pirtobrutinib não teve qualquer efeito clinicamente significativo na alteração do intervalo QT corrigido da frequência cardíaca, utilizando a fórmula de Fridericia (QTcF) (ou seja > 10 ms), e não houve qualquer relação entre a exposição a pirtobrutinib e a alteração do intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Linfoma de Células do Manto

A eficácia de Jaypirca foi avaliada em doentes adultos com LCM num estudo clínico de fase 1/2, multicêntrico, aberto, de braço único: o Estudo 18001 (BRUIN). O estudo incluiu duas partes: a fase 1 de escalonamento da dose, na qual foi investigado o intervalo de doses de pirtobrutinib em monoterapia de 25 mg a 300 mg uma vez por dia, e uma fase 2 de expansão de dose. O objetivo primário da fase 1 foi determinar a dose recomendada de pirtobrutinib da fase 2, que se verificou ser de 200 mg uma vez por dia, não tendo sido estabelecida uma dose máxima tolerada. O objetivo primário da fase 2 foi avaliar a ação antitumoral de pirtobrutinib com base na taxa de resposta global, avaliada por um comité de revisão independente. Os doentes foram tratados com uma dose diária de Jaypirca por via oral até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No estudo 18001 foram incluídos e tratados um total de 164 doentes com diagnóstico de LCM, sendo que o conjunto primário de análise (PAS) para avaliação da eficácia foi baseado nos primeiros 90 doentes com LCM sem envolvimento conhecido do sistema nervoso central (SNC), previamente tratados com um inibidor da BTK, tinham recebido uma ou mais doses de Jaypirca e que apresentavam pelo menos 1 local de doença radiograficamente avaliável. A mediana da idade foi de 70 anos (intervalo: 46 a 87 anos), 80 % eram homens, 84,4 % caucasianos, 67,8 % tinham um *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 e 31,1 % tinham um *performance status* ECOG de 1. Os doentes tinham uma mediana de 3 linhas de tratamento prévios (intervalo: 1 a 8), sendo que o motivo da descontinuação da terapêutica mais recente com um inibidor da BTK foi a progressão da doença em 81,1 % dos casos e a intolerância em 13,3 % dos doentes. Do número total de doentes, 95,6 % tinham recebido previamente terapêutica anti-CD20, 87,8 % quimioterapia, 18,9 % transplante autólogo de células estaminais, 4,4 % transplante alogénico de

células estaminais, 15,6 % inibidor de BCL2 e 4,4 % tinham recebido previamente terapêutica com células T com recetor de antígeno quimérico (CAR-T). 38,9 % dos doentes apresentavam envolvimento extranodal e 26,7 % tinham tumores de volume igual ou superior a 5 cm. A pontuação do LCM *International Prognostic Index* simplificado (sMIPI) era baixa em 22,2 %, intermédia em 55,6 % e elevada em 22,2 % dos doentes.

Dos 164 doentes com LCM incluídos no Estudo 18001, 9 reduziram a dose, incluindo 6 doentes respondedores que permaneceram em terapêutica e mantiveram resposta duradoura no seguimento das reduções de dose para 150 mg QD (3), 100 mg QD (2), e 50 mg QD (1).

A eficácia de Jaypirca baseou-se na avaliação da resposta segundo os critérios de Lugano 2014 para o linfoma maligno. Os resultados de eficácia dos doentes tratados previamente com, pelo menos, um inibidor da BTK e incluídos no PAS encontram-se resumidos na Tabela 2. Dos 90 doentes incluídos no PAS, 79 receberam pelo menos 1 dose de 200 mg QD. Destes 79 doentes, 77 iniciaram o tratamento com 200 mg QD, 1 escalou a dose a partir de uma dose inferior e 1 reduziu a dose a partir de uma dose superior. A mediana de tempo em tratamento foi de 5,24 meses (intervalo: 0,2 a 39,6 meses). Entre os 51 doentes que responderam, a mediana de tempo para resposta foi de 1,84 meses (intervalo: 1,0 a 7,5 meses).

Embora as análises de subgrupos representem um número limitado de doentes, observaram-se resultados de eficácia clinicamente significativos em subgrupos importantes, nomeadamente em doentes que descontinuaram a terapêutica prévia com inibidores da BTK devido a intolerância ou progressão e independentemente do número e do tipo de terapêuticas prévias.

Tabela 2: Resumo dos dados de eficácia do Estudo 18001 de LCM em doentes previamente tratados com, pelo menos, um inibidor da BTK

	Pirtobrutinib N=90
Taxa de resposta objetiva (Resposta completa + resposta parcial)	
Taxa – percentagem (IC 95 %)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – percentagem	18,9
PR – percentagem	37,8
Duração da resposta	
Mediana - meses (IC 95 %)	17,61 (7,29; 27,24)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, NE = não estimável, CR = resposta completa, PR = resposta parcial.

Data de *cut-off*: 29 de julho de 2022. A mediana de *follow-up* para duração da resposta foi de 12,68 meses.

Leucemia Linfocítica Crónica

A eficácia de Jaypirca em doentes com LLC, previamente tratados com um inibidor BTK, foi avaliada num ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico, internacional, aberto e controlado ativamente (BRUIN CLL-321, Estudo 20020). O ensaio incluiu 238 doentes com LLC/LLPC que foram previamente tratados com um inibidor BTK. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receber Jaypirca administrado por via oral, uma vez por dia, numa dose de 200 mg, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou à escolha do investigador:

- Idelalisib em associação com rituximab (IR): Idelalisib 150 mg por via oral duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em associação com 8 perfusões de rituximab (375 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 do Ciclo 1, seguido de 500 mg/m² de 2 em 2 semanas durante 4 doses e depois de 4 em 4 semanas durante 3 doses), com uma duração de ciclo de 28 dias.
- Bendamustina em associação com rituximab (BR): Bendamustina 70 mg/m² por via intravenosa (Dia 1 e 2 de cada ciclo de 28 dias), em combinação com rituximab (375 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 do Ciclo 1, depois 500 mg/m² no Dia 1 dos ciclos subsequentes), até 6 ciclos.

A aleatorização foi estratificada pelo estado de deleção 17p (sim/não) e receção de tratamento prévio com venetoclax (sim/não). Do total de 238 doentes, 119 foram atribuídos à monoterapia com Jaypirca, 82 a IR e 37 a BR. Após a progressão confirmada da doença, os doentes aleatorizados para IR ou BR tiveram a opção de passar para Jaypirca em monoterapia. As características basais foram semelhantes entre os braços de tratamento. Globalmente, a idade mediana era de 67 anos (intervalo: 42 a 90 anos), 70 % eram do sexo masculino e 81 % eram caucasianos. A *performance status* ECOG basal era de 0 ou 1 em 93 % dos doentes, e 44 % dos doentes tinham doença em estadio III ou IV de Rai. Entre os doentes com testes centrais disponíveis, 57 % (101 de 176 doentes) tinham deleção 17p e/ou mutação TP53, 86 % (164 de 190 doentes) tinham IGHV não mutado e 65 % (97 de 149) tinham cariótipo complexo.

Os doentes receberam um número mediano de 3 linhas terapêuticas prévias (intervalo: 1 a 13), com 57 % a terem pelo menos 3 terapêuticas prévias e 51 % a terem tido terapêutica prévia com inibidor da BCL2. Os inibidores BTK mais frequentes foram ibrutinib (87 %), acalabrutinib (16 %) e zanubrutinib (7 %). 70 % dos doentes descontinuaram o inibidor BTK mais recente por doença refratária ou progressiva, 15 % descontinuaram por toxicidade e 15 % descontinuaram por outras razões.

A eficácia foi baseada na sobrevivência livre de progressão (PFS) de pirtobrutinib em monoterapia *versus* o braço de escolha do investigador, conforme avaliado por um Comité de Revisão Independente (IRC - *Independent Review Committee*). O estudo atingiu seu objetivo primário no momento pré-especificado da análise final para PFS avaliada pelo IRC (data de *cut-off* 29 de agosto de 2023). Numa análise atualizada (data de *cut-off* 29 de agosto de 2024) com um seguimento mediano de 19,4 meses (intervalo de 0,03 a 33,3 meses) para pirtobrutinib e 17,7 meses (intervalo de 0,03 a 27,9 meses) para o braço de escolha do investigador, foi observada uma melhoria da PFS avaliada pelo IRC com pirtobrutinib, consistente com a análise primária. Foram observados resultados de eficácia clinicamente significativos a favor do pirtobrutinib em subgrupos importantes, incluindo doentes que descontinuaram a terapêutica anterior com inibidores BTK devido a intolerância ou progressão e independentemente do número e tipo de terapêuticas prévias. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3. A curva de Kaplan-Meier para PFS é mostrada na Figura 1.

Tabela 3: Resultados de Eficácia por IRC em Doentes com LLC previamente tratados com um inibidor BTK – População ITT (Estudo 20020)

	Pirtobrutinib 200 mg uma vez por dia (N = 119)	Escolha do investigador de Idelalisib mais Rituximab ou Bendamustina mais Rituximab (N = 119)
Sobrevivência livre de progressão^a		
Número de acontecimentos, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Progressão da doença	60 (50 %)	66 (55 %)
Morte	14 (12 %)	13 (11 %)
PFS mediana (IC 95 %), meses ^b	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (IC 95 %) ^c	0,54 (0,39; 0,75)	
valor-p ^d	0,0002	

IC, intervalo de confiança; HR, hazard ratio.

Data de *cut-off* 29 de agosto de 2024

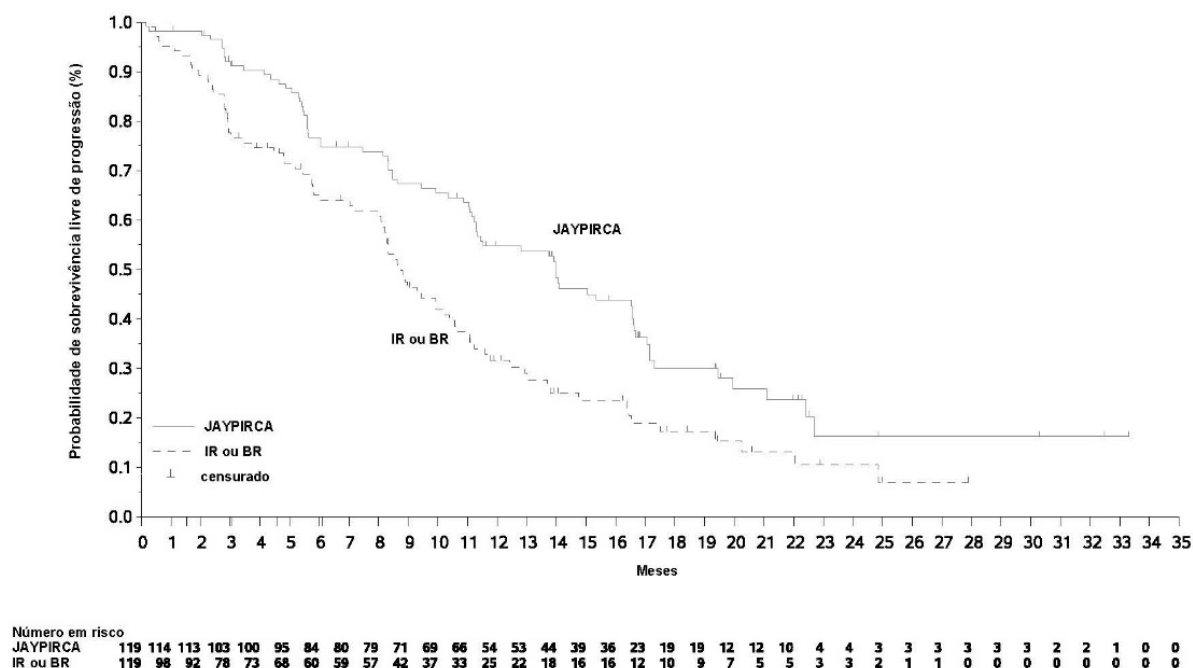
^a A eficácia foi avaliada utilizando as diretrizes do *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) de 2018.

^b Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

^c Com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox.

^d Valor p nominal de 2 lados baseado no teste de log-rank estratificado.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada pelo IRC em doentes com LLC previamente tratados com um inibidor BTK no Estudo 20020



Com um tempo mediano de seguimento de sobrevivência global (OS) de 20,4 meses para pirtobrutinib e 19,2 meses no braço de escolha do investigador, 38 doentes (32,0 %) no braço de pirtobrutinib e 32 doentes (27,0 %) no braço de escolha do investigador faleceram. A mediana da OS foi de 29,7 meses (IC 95 %: 27,1; NE) no braço de pirtobrutinib e não foi atingida no braço escolhido pelo investigador. O HR foi de 1,090 (IC 95 %: 0,679; 1,749; $p = 0,7202$). A análise da OS pode ser confundida por 50 dos 119 doentes que passaram do braço da escolha do investigador para o de pirtobrutinib.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Jaypirca todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de neoplasias malignas de células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de pirtobrutinib foi caracterizada em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. As doses variaram entre 25 mg a 300 mg uma vez por dia (0,125 a 1,5 vezes a dose recomendada de 200 mg uma vez por dia), até doses únicas de 900 mg. Os aumentos da exposição plasmática foram aproximadamente proporcionais à dose. O estado estacionário foi alcançado ao fim de 5 dias de uma dose diária e, em doentes com cancro, a média [coeficiente de variação (CV%)] da taxa de acumulação após administração de 200 mg uma vez por dia foi de 1,63 (26,7 %) com base na AUC. As alterações de PK de pirtobrutinib foram atribuídas a três fatores relacionados com o doente: peso corporal, albumina sérica e TFG absoluto. Um aumento no peso corporal de 70 kg para 120 kg prevê-se que aumente a depuração de pirtobrutinib em 24 %; uma diminuição no TFG absoluto de

90 ml/min para 30 ml/min prevê-se que aumente a depuração de pirtobrutinib em 16 %; e uma diminuição na albumina sérica de 40 g/l para 30 g/l prevê-se que aumente a depuração de pirtobrutinib em 21 %. É pouco provável que estes fatores isolados resultam em alterações significativas na farmacocinética de pirtobrutinib e, portanto, não é recomendado nenhum ajuste de dose.

Com a dose recomendada de 200 mg uma vez por dia, em doentes com cancro, a AUC média em estado estacionário (CV%) e a C_{max} foram de 92 600 h*ng/ml (39 %) e 6 500 ng/ml (25 %), respetivamente.

Na dose recomendada, pirtobrutinib atinge exposições farmacocinéticas que podem exceder o IC_{96} da BTK no vale e, portanto, permitem inibição tónica no alvo da BTK durante todo o período de uma dose diária, independentemente da taxa intrínseca de *turnover* da BTK.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de pirtobrutinib após uma única dose oral de 200 mg é de 85,5 % em indivíduos saudáveis. O pico das concentrações plasmáticas (t_{max}) é atingido, em média, em aproximadamente 2 horas tanto em doentes com cancro como em indivíduos saudáveis. A absorção não está dependente do pH.

Efeito dos alimentos

Uma refeição com elevado teor de gorduras e elevado teor calórico administrada a indivíduos saudáveis diminuiu a C_{max} de pirtobrutinib em 23 % e atrasou a t_{max} em 1 hora. Não se observou qualquer efeito sobre a AUC de pirtobrutinib. Pirtobrutinib pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume médio de distribuição central aparente de pirtobrutinib é de 34,2 l em doentes com cancro. A ligação às proteínas do plasma é de 96 % e foi independente da concentração entre 0,5 e 50 μ M. No plasma de indivíduos saudáveis e em doentes com insuficiência renal grave a ligação às proteínas foi de 96 %. A média do rácio sangue-plasma é de 0,79.

Biotransformação

O metabolismo hepático é a principal via de excreção de pirtobrutinib. Pirtobrutinib é metabolizado em vários metabolitos inativos pelo CYP3A4, UGT1A8 e UGT1A9. Não houve impacto clinicamente significativo na modulação do CYP3A nas exposições ao pirtobrutinib.

Pirtobrutinib inibe o CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4 *in vitro* e inibe minimamente o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ou CYP2D6 com 60 μ M. *In vitro*, pirtobrutinib induz o CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 e CYP2B6.

Pirtobrutinib inibe minimamente o UGT1A1 *in vitro* com um IC_{50} = 18 μ M.

Administração concomitante com substratos/inibidores de transporte

Estudos *in vitro* indicam que pirtobrutinib é um substrato da P-gp e BCRP.

Pirtobrutinib é um inibidor *in vitro* da P-gp e BCRP. Em estudos clínicos, pirtobrutinib afetou a PK da digoxina, um substrato da P-gp, e da rosuvastatina, um substrato da BCRP (ver secção 4.5).

Eliminação

A depuração média aparente de pirtobrutinib é de 2,05 l/h com uma semivida efetiva de aproximadamente 19,9 horas. Após a administração a indivíduos saudáveis de uma única dose de pirtobrutinib 200 mg radiomarcada, 37 % da dose foi recuperada nas fezes (18 % inalterada) e 57 % na urina (10 % inalterada).

Populações especiais

Idade, sexo, raça e peso corporal

Com base numa análise farmacocinética de uma população de doentes com cancro, a idade (intervalo 22-95 anos), a raça, o sexo e o peso corporal (intervalo 35,7-152 kg) não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo sobre a exposição ao pirtobrutinib.

Compromisso renal

Numa análise PK de uma população de doentes com cancro, doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a < 90 ml/min) ou moderado (TFGe 30 a < 60 ml/min) a depuração de pirtobrutinib foi 16 % a 27 % mais baixa em comparação com a depuração em doentes com função renal normal resultando numa exposição expectável com $AUC = 94\,100\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ e $C_{\max} = 6680\text{ ng/ml}$ em doentes com compromisso renal ligeiro (16-19 % superior quando comparado com doentes com função renal normal) e numa $AUC = 108\,000\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ e $C_{\max} = 7360\text{ ng/ml}$ em doentes com compromisso renal moderado (28 a 36 % superior quando comparado com doentes com função renal normal).

Num estudo clínico farmacológico em voluntários saudáveis, a depuração aparente foi 35 % inferior nos quatro participantes com compromisso renal grave (TFGe de 15 a < 30 ml/min) em comparação com os 8 participantes com função renal normal (TFGe $\geq 90\text{ ml/min}$), resultando na exposição de $AUC_{0-\infty} = 115\,000\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ e $C_{\max} = 2980\text{ ng/ml}$ (62 % superior e 7 % inferior, respetivamente, em comparação com a função renal normal).

Não foram estudados doentes com doença renal em fase terminal em tratamento com diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na PK de pirtobrutinib em qualquer grau de compromisso hepático (Child Pugh A, B e C ou qualquer valor de bilirrubina total e AST). Num estudo dedicado a avaliar o compromisso hepático, a AUC e a C_{\max} de pirtobrutinib foram semelhantes entre indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) e indivíduos com função hepática normal. Em indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a AUC foi 15 % inferior em comparação com a função hepática normal e a C_{\max} foi semelhante. Nos indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C), a AUC de pirtobrutinib foi 21 % inferior e a C_{\max} média foi 24 % inferior quando comparada com os indivíduos com função hepática normal. De forma geral, a fração não ligada (fu) de pirtobrutinib aumentou com o aumento da gravidade do compromisso hepático. Consequentemente, após a correção dos parâmetros de exposição PK de pirtobrutinib pela fu, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros de exposição PK ao pirtobrutinib não ligado (AUC_u e $C_{\max,u}$) entre indivíduos com qualquer grau de compromisso hepático e com função hepática normal.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de farmacocinética com pirtobrutinib em doentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de dose repetida, observou-se diminuição da resposta dos anticorpos dependentes das células T em ratos (0,69 vezes a exposição humana à dose recomendada de 200 mg com base na AUC) e lesões mínimas a ligeiras da córnea em cães (0,42 vezes a exposição humana). Necrose vascular ligeira a moderada e inflamação vascular/perivascular em grandes vasos sanguíneos pulmonares foram observadas apenas em ratos. Estes efeitos ocorreram com níveis de exposição clinicamente relevantes.

Genotoxicidade / Carcinogenicidade

Num ensaio de mutagenicidade bacteriana (Ames), pirtobrutinib não foi mutagénico. Pirtobrutinib foi aneugénico em dois ensaios *in vitro* de micronúcleo utilizando linfócitos do sangue periférico humano. Pirtobrutinib não teve qualquer efeito num ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato com

doses até 2000 mg/kg (dose única), o que representa uma exposição de cerca de 11 vezes superior (considerando o valor C_{max} não ligado em animais fêmeas) à exposição humana com a dose de 200 mg.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com pirtobrutinib.

Embriotoxicidade / Teratogenicidade

Em estudos de reprodução animal, a administração de pirtobrutinib a ratos-fêmea grávidas durante a organogénese resultou numa diminuição do peso fetal, mortalidade embriofetal e malformações fetais com exposições maternas 3,0 vezes superiores à exposição humana com a dose recomendada de 200 mg baseada na AUC.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade com pirtobrutinib. Em estudos de toxicidade de dose repetida de duração até 3 meses, pirtobrutinib não teve qualquer efeito sobre os órgãos reprodutores masculinos de ratos e cães com doses correspondentes a 0,69 e 0,42 vezes a exposição humana, respetivamente, à dose recomendada de 200 mg baseada na AUC. Pirtobrutinib não teve efeito sobre os órgãos reprodutivos femininos de ratos e cães com doses 4,0 vezes e 0,42 vezes superiores à exposição humana, respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose acetato succinato
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Sílica coloidal hidratada

Película de revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio
Triacetina
Índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Jaypirca 50 mg comprimidos revestidos por película

Blisteres de policloreto de vinilo / policlorotrifluoretileno selados com folha de alumínio em embalagens de 28, 30 ou 84 comprimidos revestidos por película.

Jaypirca 100 mg comprimidos revestidos por película

Blisteres de policloreto de vinilo / policlorotrifluoretileno selados com folha de alumínio em embalagens de 28, 30, 56, 60, 84 ou 168 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de outubro de 2023
Data da última renovação: 8 de setembro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e segurança de pirtobrutinib no tratamento de doentes com linfoma de células do manto (LCM), o relatório do estudo clínico de Fase 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN LCM-321) que compara pirtobrutinib com um inibidor BTK à escolha do investigador em doentes com LCM <i>naïves</i> a tratamento prévio com um inibidor BTK deverá ser apresentado até	31 de dezembro de 2026

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGENS DE COMPRIMIDOS DE 50 MG REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jaypirca 50 mg comprimidos revestidos por película
pirtobrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de pirtobrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o conteúdo não utilizado adequadamente.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1738/001 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/23/1738/002 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/23/1738/003 (84 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jaypirca 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

1. 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS DE COMPRIMIDOS DE 50 MG REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jaypirca 50 mg comprimidos
pirtobrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGENS DE COMPRIMIDOS DE 100 MG REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jaypirca 100 mg comprimidos revestidos por película
pirtobrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de pirtobrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o conteúdo não utilizado adequadamente.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jaypirca 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS DE COMPRIMIDOS DE 100 MG REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jaypirca 100 mg comprimidos
pirtobrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Jaypirca 50 mg comprimidos revestidos por película Jaypirca 100 mg comprimidos revestidos por película pirtobrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Jaypirca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jaypirca
3. Como tomar Jaypirca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Jaypirca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Jaypirca e para que é utilizado

Jaypirca é um medicamento para tratar o cancro que contém a substância ativa pirtobrutinib. Pertence a uma classe de medicamentos chamada inibidores da tirosina cinase de Bruton (BTK).

É utilizado isoladamente (monoterapia) para tratar os seguintes cancros do sangue em doentes adultos que tenham sido previamente tratados com outro inibidor da BTK:

- Linfoma de células do manto (LCM). O LCM é um cancro agressivo (crescimento acelerado) de um tipo de glóbulos brancos chamado células B. As células B fazem parte do sistema imunitário (defesa natural do organismo). Este medicamento é utilizado quando o cancro reaparece (recaída), ou quando o tratamento não funcionou (refratário).
- Leucemia linfocítica crónica (LLC): um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos chamados linfócitos. Este medicamento é utilizado quando o cancro reaparece (recaída) ou quando o tratamento não funcionou (refratário).

Como funciona Jaypirca

Jaypirca atua bloqueando a BTK, uma proteína que ajuda as células do LCM e da LLC a crescer e sobreviver no organismo. Ao bloquear a BTK, Jaypirca ajuda a matar estas células podendo reduzir o seu número, o que pode retardar o agravamento do cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Jaypirca

Não tome Jaypirca

- se tem alergia a pirtobrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Jaypirca:

- Se tiver uma infeção ou um risco acrescido de desenvolver uma infeção oportunista (infeções que ocorrem em doentes com um sistema imunitário enfraquecido). O seu médico pode prescrever-lhe medicamentos para tratar ou prevenir infeções.
- Se tiver ou alguma vez tiver tido hematomas ou hemorragias fora do comum ou se estiver a tomar qualquer medicamento ou suplemento que possa aumentar o risco de hemorragia. Ver secção abaixo “Outros medicamentos e Jaypirca”.
- Se teve recentemente uma contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia), neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos que combatem as infeções) ou de plaquetas (componentes que ajudam o sangue a coagular).
- Se foi submetido recentemente a alguma cirurgia ou está a planear fazer. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Jaypirca durante um curto período de tempo (3 a 5 dias) antes e após a sua cirurgia.
- Se alguma vez teve batimento cardíaco irregular ou tem outros problemas cardíacos e/ou de vasos sanguíneos, tais como tensão arterial elevada, historial de ataque cardíaco ou se tem lesões nas válvulas cardíacas.

Poderá ter infeções durante o tratamento com Jaypirca. Contacte o seu médico se tiver febre, calafrios, fraqueza, confusão, dores no corpo, tosse, sintomas de constipação ou gripe, sentir-se cansado, sentir falta de ar, ter dores ou sensação de ardor ao urinar. Estes podem ser sinais de uma infeção.

Fale com o seu médico se desenvolver uma nova lesão ou qualquer alteração no aspeto de uma área na pele, uma vez que o tratamento com Jaypirca poderá aumentar o risco de desenvolver cancro de pele. Use proteção solar e faça exames regulares à pele.

Durante o tratamento com Jaypirca, foram raramente notificados níveis fora do normal de substâncias químicas no sangue, causadas pela destruição rápida das células cancerígenas processo conhecido por síndrome de lise tumoral (SLT). Isto pode levar a alterações na função dos rins, batimento irregular do coração, ou convulsões. O seu médico ou outro profissional de saúde poderá fazer-lhe análises para o testar para a SLT.

O seu médico irá monitorizá-lo quanto a sinais e sintomas de hemorragia (ver secção 4) e verificar a contagem das suas células sanguíneas, conforme necessário, durante o tratamento.

O seu médico poderá monitorizar o seu ritmo cardíaco para detetar quaisquer irregularidades durante o tratamento.

Crianças e adolescentes

Jaypirca não pode ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Jaypirca

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Jaypirca pode fazê-lo sangrar mais facilmente. Isto significa que deve dizer ao seu médico se tomar outros medicamentos que aumentam o risco de hemorragia. Isto inclui medicamentos, tais como:

- ácido acetilsalicílico (aspirina) e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), tais como ibuprofeno e naproxeno,
- anticoagulantes como a varfarina, heparina e outros medicamentos para tratar ou prevenir coágulos sanguíneos,
- suplementos que poderão aumentar o risco de hemorragias, tais como óleo de peixe, vitamina E ou linhaça.

Se alguma das situações acima se aplicar (ou não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Jaypirca.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que Jaypirca pode afetar a forma como estes medicamentos funcionam:

- Repaglinida, rosiglitazona ou pioglitazona (utilizados para tratar diabetes)
- Dasabuvir (utilizado para a Hepatite C)
- Selexipag (utilizado para tratar um tipo de tensão arterial elevada nos pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- Rosuvastatina (uma estatina, um tipo de medicamento para tratar o colesterol elevado)
- Montelukaste (utilizado para tratar a asma)
- Digoxina (utilizada para tratar doenças cardíacas)
- Dabigatrano etexilato (um anticoagulante, um tipo de medicamento utilizado para prevenir coágulos sanguíneos)
- Fenobarbital (um barbitúrico, um tipo de medicamento para tratar convulsões)
- Mepenitoína, fenitoína e carbamazepina (um tipo de medicamento para tratar as convulsões)
- Midazolam (sedativo)
- Alfentanil (medicamento utilizado para a anestesia)
- Tacrolimus (utilizado para prevenir a rejeição de órgãos e problemas na pele)
- Rifampicina (antibiótico)
- Metotrexato (medicamento utilizado para tratar outros cancros ou perturbações do sistema imunitário)
- Mitoxantrona (medicamento utilizado para tratar outros cancros)

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não utilize Jaypirca durante a gravidez. Se for mulher com potencial para engravidar, deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até 5 semanas após a última dose de Jaypirca. Informe imediatamente o seu médico se ficar grávida.

Se for homem, deve usar um método de contraceptivo eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a última dose de Jaypirca.

Não amamente enquanto estiver a tomar Jaypirca e até uma semana após a última dose de Jaypirca. Não se sabe se Jaypirca passa para o leite materno.

Não se sabe se Jaypirca terá efeito na fertilidade. Fale com o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento se estiver a planear ter um bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Jaypirca tem um efeito reduzido sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Poderá sentir-se cansado, tonto ou fraco depois de tomar Jaypirca e isso poderá afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Jaypirca contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Jaypirca contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose diária de 200 mg, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Jaypirca

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Jaypirca é de 200 mg uma vez por dia.

Se tiver certos efeitos secundários enquanto estiver a tomar Jaypirca, o seu médico poderá interromper o tratamento temporariamente ou reduzir a dose.

Jaypirca deve ser tomado à mesma hora todos os dias. Pode tomar os comprimidos com ou sem comida. Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Não mastigue, esmague ou parta os comprimidos antes de os engolir para garantir que recebe a dose correta.

Se tomar mais Jaypirca do que deveria

Se tomou mais Jaypirca do que deveria, contacte um médico ou vá imediatamente a um hospital para aconselhamento. Leve os comprimidos e este folheto consigo. Poderá ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Jaypirca

- Se tiverem passado menos de 12 horas após a hora habitual de tomar a dose: Tome imediatamente a dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte.
- Se tiverem passado mais de 12 horas após a hora habitual de tomar a dose: Ignore a dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte.
- Não tome uma dose a dobrar de Jaypirca para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar de Jaypirca se vomitar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se tiver mais dúvidas sobre a utilização deste medicamento, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Jaypirca e informe imediatamente um médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Erupção na pele com comichão e elevações, dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta - poderá estar a ter uma reação alérgica ao medicamento.

Contacte imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- febre, calafrios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, sintomas de constipação ou gripe, falta de ar, dor ou sensação de ardor ao urinar; estes podem ser sinais de uma infeção. Podem incluir efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas), infeção do pulmão (pneumonia), nariz, seios nasais ou garganta (infeção do trato respiratório superior) ou infeção do trato urinário (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- hemorragia, que pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas. Os sinais podem incluir os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas) de hemorragias nasais, acumulação de sangue sob tecidos (hematoma) e sangramento no tecido que reveste o olho.

Outros sinais de hemorragia podem incluir urina rosa ou castanha, fezes pretas ou fezes com sangue, gengivas a sangrar, vômitos ou tosse com sangue.

- batimentos cardíacos irregulares, pulso fraco ou irregular, tonturas, falta de ar, desconforto no peito pois estes são sintomas de problemas no ritmo cardíaco (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).

Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- cansaço (fadiga)
- baixos níveis de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos que combate as infeções, neutropenia)
- fezes frequentes ou aguadas (diarreia)
- nódoas negras
- contusão
- sentir-se doente (náuseas)
- baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia), o que pode causar cansaço e pele pálida
- dores nas articulações (artralgia)
- baixa contagem de plaquetas sanguíneas (células que ajudam o sangue a coagular, trombocitopenia)
- erupção na pele
- dores de barriga (abdominais)
- mãos, tornozelos ou pés inchados
- dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- linfocitose (uma quantidade superior à normal de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos, no sangue)
- pequenas manchas de sangue debaixo da pele (petéquias)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- aumento dos níveis de enzimas do fígado

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Jaypirca

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Jaypirca

A substância ativa é pirtobrutinib. Cada comprimido revestido por película contém 50 ou 100 mg de pirtobrutinib.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: Hipromelose acetato succinato, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Jaypirca contém lactose”), croscarmellose sódica (ver secção 2 “Jaypirca contém sódio”), estearato de magnésio, sílica coloidal hidratada
- Película de revestimento: Hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, índigo carmim (E132)

Qual o aspeto de Jaypirca e conteúdo da embalagem

Jaypirca 50 mg é fornecido sob a forma de um comprimido revestido por película (comprimido) azul, em forma de triângulo arredondado, gravado com “Lilly 50” de um dos lados e “6902” do outro. Está disponível em embalagens de blisters de 28, 30 ou 84 comprimidos revestidos por película.

Jaypirca 100 mg é fornecido sob a forma de um comprimido azul arredondado, gravado com “Lilly 100” de um lado e “7026” do outro. Está disponível em embalagens de blisters de 28, 30, 56, 60, 84 ou 168 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belges/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 e 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguardam mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia do Medicamento irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento: <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para pirtobrutinib, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre pirtobrutinib provenientes de ensaios clínicos e notificações espontâneas, incluindo casos com uma estreita relação temporal, incluindo re-exposição (*re-challenge*) e suspensão (*de-challenge*) positivos (dos quais um caso teve múltiplas re-exposições positivas), o PRAC considera que uma relação causal entre pirtobrutinib e o aumento das enzimas hepáticas é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm pirtobrutinib devem ser alteradas em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a pirtobrutinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) pirtobrutinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.