

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jaypirca 50 mg comprimate filmate
Jaypirca 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Jaypirca 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține pirtobrutinib 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 38 mg (sub formă de monohidrat).

Jaypirca 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține pirtobrutinib 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 77 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Jaypirca 50 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albastră, cu dimensiunea de 9 x 9 mm, în formă de triunghi cu laturi curbate, inscripționat cu „Lilly 50” pe o parte și cu „6902” pe cealaltă parte.

Jaypirca 100 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albastră cu dimensiunea de 10 mm, rotund, inscripționat cu „Lilly 100” pe o parte și cu „7026” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor al Bruton tirozin-kinazei (BTK).

Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Jaypirca trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 200 mg de pirtobrutinib o dată pe zi (QD).

Doza de Jaypirca trebuie întreruptă până la revenirea la gradul 1 sau la valoarea inițială atunci când pacientul prezintă următoarea reacție adversă:

- Neutropenie de gradul 3 cu febră și/sau infecție
- Neutropenie de gradul 4 cu durată ≥ 7 zile
- Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare
- Trombocitopenie de gradul 4
- Toxicitate non-hematologică de gradul 3 sau 4

Limfocitoza asimptomatică nu este considerată reacție adversă, iar pacienții care prezintă acest eveniment trebuie să continue administrarea Jaypirca.

În studiile clinice, evenimentele adverse la un număr limitat de pacienți au fost gestionate prin reducerea dozei (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doze omise

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea dozei de către pacient, pacientul trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară. Dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară; se va continua tratamentul cu următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții dializați (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Jaypirca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Jaypirca este indicat pentru administrare pe cale orală.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă, pentru asigurarea unei acțiuni consecutive (pacienții nu trebuie să mestecă, zdrobească sau divizeze comprimatul înainte de înghițire) și poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

La pacienții cărora li se administrează Jaypirca au apărut infecții grave, inclusiv cazuri letale. Cel mai frecvent raportate infecții de gradul 3 sau mai severe, au fost pneumonia, pneumonia indusă de COVID-19, COVID-19 și sepsisul. În cazul pacienților cu risc crescut de infecții oportuniste se va lua în considerare tratamentul profilactic, cu antibiotic. În funcție de gradul de severitate a infecției și prezența sau absența neutropeniei, poate fi necesară întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Hemoragii

La pacienții cărora li se administrează Jaypirca au survenit evenimente hemoragice, asociate sau nu cu trombocitopenie, inclusiv cazuri letale. Au fost înregistrate evenimente hemoragice majore de gradul 3 sau mai severe, inclusiv sângerare gastrointestinală și hemoragie intracraniană. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de sângerare. Pacienții cărora li se administrează medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare pot fi expuși unui risc crescut de apariție a hemoragiilor. În cazul administrării concomitente cu Jaypirca, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile terapiei cu anticoagulante sau antiagregante plachetare și avută în vedere monitorizarea suplimentară pentru semne de sângerare. Utilizarea Jaypirca în asocieră cu warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu a fost investigată. Pentru evenimentele hemoragice de gradul 3 sau 4 poate fi necesară întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Se vor lua în considerare beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu Jaypirca pe un interval de 3 până la 5 zile înainte și după intervențiile chirurgicale, în funcție de tipul de intervenție și de riscul apariției hemoragiilor.

Citopenii

La pacienții cărora li se administrează Jaypirca au apărut citopenii de gradul 3 sau 4, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie. În timpul tratamentului trebuie monitorizate valorile hemoleucogramei după cum este indicat clinic. În funcție de gradul de severitate al citopeniei, poate fi necesară întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Fibrilație atrială/ flutter atrial

La pacienții cărora li se administrează Jaypirca, în special la cei cu fibrilație atrială în antecedente și/sau comorbidități cardiovasculare multiple au fost înregistrate cazuri de fibrilație atrială și flutter atrial. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și flutter atrial, cu obținerea unei electrocardiograme, după cum este indicat medical. În funcție de gradul de severitate al fibrilației atriale/flutterului atrial, poate fi necesară întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Alte malignități primare

La pacienții cărora li se administrează Jaypirca au apărut frecvent alte neoplazii primare, cele mai frecvente tipuri fiind reprezentate de cancerul cutanat de alt tip decât melanomul. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare.

Sindromul de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (TLS) a fost raportat rar în timpul tratamentului cu Jaypirca. Pacienții cu risc crescut de TLS sunt cei cu încărcătura tumorală mare înainte de tratament. Pacienții trebuie evaluați pentru un posibil risc de TLS și monitorizați îndeaproape conform indicațiilor clinice.

Contracepția la femeile aflate la vârsta fertilă și la bărbați

Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a efectului genotoxic al pirtobrutinib (vezi pct.5.3), pirtobrutinib poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe durata tratamentului și timp de 5 săptămâni după administrarea ultimei doze de Jaypirca. Bărbații sunt sfătuiți să utilizeze o metodă eficientă de contracepție și să nu aibă un copil în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză de Jaypirca (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză zilnică de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pirtobrutinib este metabolizat preponderent de enzimele CYP3A4, UGT1A8 și UGT1A9.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii pirtobrutinib

Inhibitori ai CYP3A

În cadrul unui studiu clinic, itraconazolul, un inhibitor CYP3A4 puternic, a crescut valoarea ASC (aria de sub curbă) a pirtobrutinib cu 48 % și nu a modificat C_{max} a pirtobrutinib. Această creștere a expunerii la pirtobrutinib nu este relevantă din punct de vedere clinic. Prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor de Jaypirca în cazul administrării concomitente cu inhibitori CYP3A.

Inductori ai CYP3A

În cadrul unui studiu clinic, rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut valorile ASC și C_{max} pentru pirtobrutinib cu 71 % și, respectiv, 42 %. Deși această scădere a expunerii la pirtobrutinib nu este de așteptat să fie semnificativă din punct de vedere clinic, dacă este posibil evitați inductorii puternici ai CYP3A (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenitoină).

Administrarea în asociere cu medicamente din clasa inhibitorilor de pompă de protoni

Nu s-au observat diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica (pharmacokinetics, PK) pirtobrutinib atunci când acesta a fost administrat concomitent cu omeprazol, un inhibitor de pompă de protoni.

Efectele pirtobrutinib asupra farmacocineticii altor medicamente (creșterea concentrației plasmatice)

Substraturi pentru CYP2C8

Pirtobrutinib este un inhibitor moderat al CYP2C8. Pirtobrutinib a crescut valorile ASC și C_{max} ale repaglinidei (un substrat al CYP2C8) cu 130 % și, respectiv, 98 %. Așadar, întrucât pirtobrutinib poate crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP2C8, se recomandă prudență în cazul

administrării simultane de substraturi pentru CYP2C8 (cum sunt repaglinida, dasabuvir, selexipag, rosiglitazona, pioglitazona și montelukast).

Substraturi pentru BCRP

Pirtobrutinib este un inhibitor moderat al BCRP. Pirtobrutinib a crescut valorile ASC și C_{max} ale rosuvastatinei (un substrat BCRP) cu 140 % și, respectiv, 146 %. Așadar, întrucât pirtobrutinib poate crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor BCRP, se recomandă prudență la administrarea acestuia concomitent cu substraturi pentru BCRP (de exemplu, rosuvastatina). Dacă administrarea concomitentă cu substraturi BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, doze mari de metotrexat, mitoxantronă) nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere monitorizarea clinică atentă.

Substraturi pentru gp-P

Pirtobrutinib este un inhibitor slab al gp-P. Pirtobrutinib a crescut valorile ASC și C_{max} ale digoxinei (un substrat pentru gp-P) cu 35 % și, respectiv, 55 %. Așadar, pirtobrutinib poate crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor gp-P. Dacă administrarea concomitentă cu substraturi cu indice terapeutic îngust P gp (de exemplu dabigatran etexilat și digoxină) nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere monitorizarea clinică atentă.

Substraturi pentru CYP2C19

Pirtobrutinib este un inhibitor slab al CYP2C19. Pirtobrutinib a crescut valorile ASC și C_{max} ale omeprazolului (un substrat CYP2C19) cu 56 % și, respectiv, 49 %. Așadar, pirtobrutinib poate crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP2C19. Dacă administrarea concomitentă cu substraturi cu indice terapeutic îngust CYP2C19 (de exemplu fenobarbital și mefenitoină) nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere monitorizarea clinică atentă.

Substraturi pentru CYP3A

Pirtobrutinib este un inhibitor slab al CYP3A. Pirtobrutinib a crescut valorile ASC și C_{max} ale midazolamului administrat oral (substrat sensibil al CYP3A) cu 70 %, respectiv 58 %. Pirtobrutinib nu a avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la midazolam administrat intravenos. Prin urmare, pirtobrutinib poate crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP3A. Dacă administrarea concomitentă cu substraturi CYP3A cu indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, midazolam, tacrolimus) nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere monitorizarea clinică atentă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a efectului genotoxic al pirtobrutinib (vezi pct. 5.3), pirtobrutinib poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe durata tratamentului și timp de 5 săptămâni după administrarea ultimei doze de Jaypirca. Bărbații sunt sfătuiți să utilizeze o metodă eficientă de contracepție și să nu aibă un copil în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză de Jaypirca (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Jaypirca la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Jaypirca nu trebuie utilizat pe perioada sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pirtobrutinib se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copiii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Jaypirca și timp de încă o săptămână după administrarea ultimei doze Jaypirca.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele pirtobrutinib asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Jaypirca are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Jaypirca au fost raportate oboseală, amețelă și astenie la unii dintre pacienți și acestea trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de grad, sunt: neutropenia (27,7 %), fatigabilitatea (26,2 %), diareea (23,8 %), anemia (20,7%), erupția cutanată (18,4 %) și contuzia (17,8 %).

Cele mai frecvente reacții adverse severe (grad ≥ 3) sunt: neutropenia (23,9 %), anemia (11,2 %), trombocitopenia (9,7 %) și pneumonia (9,0%).

Frecvența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse este de 4,2 %, iar frecvența reducerilor dozei din cauza reacțiilor adverse este de 4,8 %.

Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la mai mult de 2 pacienți) care au determinat reducerea dozei sunt neutropenia (2,5 %), erupția cutanată (0,6 %), diareea (0,4%), fatigabilitatea (0,4 %) și trombocitopenia (0,4 %). Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la mai mult de 2 pacienți) care au determinat întreruperea administrării dozelor sunt neutropenia (1,0 %), anemia (1,0%), pneumonia (0,9%), trombocitopenia (0,7%) și erupția cutanată (0,4 %).

Reacții adverse grave în asociere cu administrarea Jaypirca au apărut la 19,4 % dintre pacienți și cele mai frecvente reacții adverse grave (apărute la ≥ 1 % dintre pacienți) au fost pneumonia (8,0 %), neutropenia (3,2 %), anemia (2,6 %), fibrilația atrială/flutter atrial (1,3 %) și infecția la nivelul tractului urinar (1,0 %).

Reacțiile adverse letale au fost observate la 0,4 % dintre pacienți (3 pacienți) în cazul pneumoniei și la 0,3 % dintre pacienți (2 pacienți) în cazul hemoragiei și la 0,1 % dintre pacienți (1 pacient) în cazul infecției la nivelul tractului urinar.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse la medicament (RAM) asociate cu administrarea Jaypirca în monoterapie conform datelor din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Reacțiile adverse identificate din studiile clinice se bazează pe date dintr-un studiu clinic de fază 1/2 cumulate de la 690 de pacienți tratați cu Jaypirca în monoterapie cu doza inițială de 200 mg pe zi, fără creșterea dozei și dintr-un studiu clinic de fază 3 pentru pacienți tratați cu Jaypirca în monoterapie cu doza inițială de 200 mg pe zi. Pacienții au fost tratați pentru MCL, leucemie limfocitară cronică/limfom cu celule limfocitare mici (LLC/SLL) și alt limfom non-Hodgkin (NHL). Pacienții au fost expuși la Jaypirca pe o perioadă mediană de 12 luni. RAM sunt enumerate mai jos pe clase MedDRA de aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: RAM la pacienții tratați cu Jaypirca

Clase de sisteme și organe (MedDRA)	RAM	Categoria de frecvență (%) (toate gradele de severitate)	Grad ≥ 3 ^c (%)
Infecții și infestări	Pneumonie	Foarte frecvente (13,8)	9,0
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente (10,1)	0,1
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente (9,9)	1,4
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Neutropenie ^b	Foarte frecvente (27,7)	23,9
	Anemie ^b	Foarte frecvente (20,7)	11,2
	Trombocitopenie ^b	Foarte frecvente (16,8)	9,7
	Limfocitoză ^b	Frecvente (6,4)	3,9
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (12,6)	0,7
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială/flutter atrial	Frecvente (3,8)	1,7
Tulburări vasculare	Hemoragii ^b	Foarte frecvente (20,3)	2,8
	Epistaxis	Frecvente (5,2)	0
	Hematurie	Frecvente (4,5)	0,1
	Hematom	Frecvente (1,7)	0,1
	Hemoragie conjunctivală	Frecvente (1,7%)	0,1
	Vânătăi ^b	Foarte frecvente (19,7)	0,3
	Contuzii	Foarte frecvente (17,8)	0,1
	Peteșii	Frecvente (5,7)	0
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente (23,8)	1,0
	Greață	Foarte frecvente (16,7)	0,4
	Durere abdominală	Foarte frecvente (10,4)	1,0
Tulburări hepato-biliare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată ^b	Foarte frecvente (18,4)	1,2
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente (14,6)	1,2
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente (26,2)	1,9
	Edem periferic	Foarte frecvente (11,6)	0,3

^a Frecvențele sunt derivate din datele privind expunerea la Jaypirca în cazul pacienților cu malignități cu celule B

^b Include mai mulți termeni care denotă reacția adversă

^c Clasificare a gradelor de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 5

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiul de fază 1 în care pacienților li s-au administrat doze repetate de până la 300 mg zilnic nu a fost atinsă doza maximă tolerată. În studiile efectuate la voluntari sănătoși nu s-a observat nicio toxicitate asociată cu doza atunci când s-a administrat o singură doză maximă de 900 mg. Semnele și simptomele supradozajului cu pirtobrutinib nu au fost stabilite și nu există tratament specific pentru supradozajul cu pirtobrutinib. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, cu furnizarea tratamentului de susținere corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai proteinkinazei, cod ATC: L01EL05

Mecanism de acțiune

Pirtobrutinib este un inhibitor non-covalent reversibil al BTK. BTK este o proteină de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (*B-cell antigen receptor*, BCR) și a căilor receptorilor citokinici. La nivelul celulelor B, semnalizarea BTK determină activarea căilor necesare pentru proliferarea, traficul, chemotaxia și adeziunea celulelor B. Pirtobrutinib se leagă atât de BTK de tip sălbatic, precum și de BTK cu mutații C481 care conduc la inhibarea activității kinazei BTK.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

Efectul unei singure doze de 900 mg de pirtobrutinib asupra intervalului QT corectat (QTc) a fost evaluat în cadrul unui studiu cu placebo și control pozitiv la 30 de subiecți sănătoși. Doza selectată este echivalentă cu aproximativ dublul concentrațiilor obținute la starea de echilibru cu doza recomandată de 200 mg o dată pe zi. Pirtobrutinib nu are niciun efect relevant clinic asupra modificării intervalului QT corectat pentru frecvență cardiacă prin formula Fridericia (QTcF) (mai precis, > 10 ms) și nu a existat nicio corelație între expunerea la pirtobrutinib și modificarea intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Limfom cu celule de manta

Eficacitatea Jaypirca a fost evaluată la pacienți adulți cu LCM în cadrul unui studiu clinic de fază 1/2, multicentric, deschis, cu un singur braț: studiul 18001 (BRUIN). Studiul a avut două părți: faza 1 de creștere a dozei, în care s-au investigat doze cuprinse între 25 mg și 300 mg de pirtobrutinib, administrat în monoterapie o dată pe zi, și faza 2 de extindere a eșantionului de pacienți. Obiectivul primar al porțiunii de fază 1 a fost stabilirea dozei recomandate de pirtobrutinib pentru faza 2, determinându-se că aceasta este de 200 mg o dată pe zi, fără a se stabili doza maximă tolerată. Obiectivul primar al părții de fază 2 a fost evaluarea activității antitumorale a pirtobrutinib pe baza ratei de răspuns global, conform evaluării unei comisii de examinare independente. Pacienții au fost tratați cu Jaypirca pe cale orală o dată pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

În studiul 18001 au fost înrolați și tratați, în total, 164 pacienți cu diagnostic de LCM, iar setul pentru analiza primară (*primary analysis set*, PAS) a eficacității s-a bazat pe primii 90 de pacienți cu LCM înrolați care nu prezentau implicare cunoscută a sistemului nervos central (SNC), fuseseră tratați anterior cu un inhibitor BTK, primiseră una sau mai multe doze de Jaypirca și aveau cel puțin 1 sediu al bolii evaluabil radiologic. Vârsta mediană a fost de 70 de ani (interval: 46 - 87 ani), 80 % dintre pacienți au fost de sex masculin, 84,4 % de rasă caucaziană, 67,8 % au avut un status de performanță

conform Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) de 0 la momentul inițial, iar 31,1 % au avut un status de performanță ECOG de 1. Pacienții fuseseră tratați cu un număr median de 3 linii anterioare de terapie (interval: 1 - 8), motivul întreruperii ultimei terapii anterioare cu inhibitor BTK fiind progresia bolii, la 81,1 % dintre pacienți și intoleranța la tratament, pentru 13,3 % dintre pacienți. La 95,6 % dintre pacienți se administrase anterior terapie anti-CD20, la 87,8 % chimioterapie, 18,9 % primiseră transplant autolog de celule stem, 4,4 % transplant alogen de celule stem, 15,6 % fuseseră tratați cu un inhibitor BCL2 și 4,4 % cu terapie pe bază de limfocite T modificate cu receptor chimeric pentru antigen (CAR-T). La 38,9 % dintre pacienți exista implicare extraganglionară, iar la 26,7 % volumul tumorilor era mai mare de sau egal cu 5 cm. Scorul pe baza Indexului de Prognostic Internațional simplificat pentru LCM (*simplified MCL International Prognostic Index*, sMIPI) a fost scăzut la 22,2 % dintre pacienți, mediu la 55,6 % și crescut la 22,2 %.

Din cei 164 de pacienți cu LCM înrolați în studiul 18001, 9 pacienți au necesitat o reducere a dozei, incluzând 6 respondenți care au putut să rămână la terapie și să mențină un răspuns durabil după reducerea dozei la 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) și 50 mg QD (1).

Eficacitatea Jaypirca în baza răspunsului la tratament a fost evaluată cu ajutorul criteriilor Lugano pentru limfom malign din 2014. Rezultatele cu privire la eficacitate pentru pacienții tratați cu cel puțin un inhibitor BTK anterior și incluși în PAS sunt rezumate în tabelul 2. Din cei 90 de pacienți incluși în PAS, 79 au primit cel puțin o doză de 200 mg QD. Dintre acești 79 pacienți, 77 au început cu 200 mg QD, unui pacient i-a fost crescută doza și unui pacient i-a fost redusă doza. Durata mediană a tratamentului a fost de 5,24 luni (interval: 0,2 - 39,6 luni). În rândul celor 51 de pacienți cu răspuns, durata mediană până la obținerea răspunsului a fost de 1,84 luni (interval: 1,0 - 7,5 luni).

Deși analizele pe subgrupuri sunt reprezentative pentru un număr limitat de pacienți, au fost observate rezultate de eficacitate relevante clinic la nivelul unor subgrupuri importante – printre care pacienții care au întrerupt terapia anterioară cu inhibitor BTK din cauza intoleranței la tratament sau a progresiei bolii și indiferent de numărul și tipul terapiilor anterioare.

Tabelul 2: Rezumatul datelor privind eficacitatea din studiul 18001 pentru pacienții cu LCM tratați anterior cu cel puțin un inhibitor BTK

	Pirtobrutinib N=90
Rata de răspuns obiectiv (răspuns complet + răspuns parțial)	
Rată – procentuală (Î 95 %)	56,7 (45,8, 67,1)
RC - procentual	18,9
RP - procentual	37,8
Durata răspunsului	
Mediana în luni (Î 95 %)	17,61 (7,29, 27,24)

Abrevieri: Î = interval de încredere; NE = nu se poate estima (*not estimable*); RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

^a Data limită a datelor: 29 iulie 2022. Perioada mediană de urmărire pentru durata răspunsului a fost de 12,68 luni.

Leucemia cronică limfocitară

Eficacitatea Jaypirca la pacienții cu LLC pretrată cu inhibitori BTK a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, internațional, deschis, controlat activ (BRUIN CLL-321, Studiu 20020). Studiul a înrolat 238 de pacienți cu LLC/SLL care au fost tratați anterior cu un inhibitor BTK. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie Jaypirca administrat pe cale orală, o dată pe zi în doză de 200 mg până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, fie la alegerea investigatorului:

- Idelalisib plus un medicament cu rituximab (IR): Idelalisib 150 mg pe cale orală de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, în asociere cu 8 perfuzii ale unui medicament cu

rituximab (375 mg/m² intravenos în ziua 1 a ciclului 1, urmate de 500 mg/m² la fiecare 2 săptămâni pentru 4 doze și apoi la fiecare 4 săptămâni pentru 3 doze), cu o durată a ciclului de 28 de zile.

• Bendamustină plus un medicament cu rituximab (BR): Bendamustină 70 mg/m² intravenos (zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 28 de zile), în asociere cu un medicament cu rituximab (375 mg/m² intravenos în ziua 1 a ciclului 1, apoi 500 mg/m² în ziua 1 a ciclurilor ulterioare), timp de până la 6 cicluri.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de deleție 17p (da/nu) și primirea tratamentului anterior cu venetoclax (da/nu). Din totalul de 238 de pacienți, 119 au fost repartizați pentru monoterapie cu Jaypirca, 82 pentru IR și 37 pentru BR. După confirmarea progresiei bolii, pacienții randomizați pentru IR sau BR au avut opțiunea de a trece la monoterapia cu Jaypirca. Caracteristicile inițiale au fost similare între brațele de tratament. În general, vârsta mediană a fost de 67 de ani (interval: 42 până la 90 de ani), 70% au fost bărbați și 81% au fost de rasă cauzasiană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 sau 1 la 93% dintre pacienți și 44% dintre pacienți au avut boala Rai stadiul III sau IV. Dintre pacienții cu testare centrală disponibilă, 57% (101 din 176 pacienți) au avut deleție 17p și/sau mutație TP53, 86% (164 din 190 pacienți) au avut IGHV fără mutație și 65% (97 din 149) au avut cariotip complex.

Pacienții au primit un număr median de 3 linii anterioare de tratament (interval: 1 până la 13), 57% având cel puțin 3 terapii anterioare și 51% având anterior tratament cu inhibitori BCL2. Cei mai frecvenți inhibitori BTK administrați anterior au fost ibrutinib (87 %), acalabrutinib (16 %) și zanubrutinib (7 %). 70% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu cel mai recent inhibitor BTK pentru boală refractară sau progresivă, 15% pentru toxicitate și 15% pentru alte motive.

Eficacitatea s-a bazat pe supraviețuirea fără progresie (PFS) a pirtobrutinib în monoterapie versus brațul la alegerea investigatorului, evaluat de un Comitet de Revizuire Independent (CRI). Studiul și-a atins obiectivul principal la momentul prespecificat al analizei finale pentru PFS evaluat de CRI (data limită a datelor 29 august 2023). La o analiză actualizată (data limită a datelor 29 august 2024) cu o urmărire mediană de 19,4 luni (interval 0,03 până la 33,3 luni) pentru pirtobrutinib și 17,7 luni (interval 0,03 până la 27,9 luni) pentru brațul la alegerea investigatorului, s-a observat o îmbunătățire a SFP evaluată de CRI cu pirtobrutinib comparativ cu brațul la alegerea investigatorului, în concordanță cu analiza primară. Au fost observate rezultate semnificative clinic ale eficacității în favoarea pirtobrutinib în subgrupuri importante, inclusiv la pacienții care au întrerupt tratamentul anterior cu inhibitori BTK din cauza intoleranței sau progresiei și indiferent de numărul și tipul de terapii anterioare. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 3. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 1.

Tabel 3: Rezultate de eficacitate conform CRI la pacienții cu LLC tratați anterior cu un inhibitor BTK – populația ITT (studiu 20020)

	Pirtobrutinib 200 mg o dată pe zi (N = 119)	Alegerea investigatorului Idelalisib plus Rituximab sau Bendamustine plus Rituximab (N = 119)
Supraviețuire fără progresie^a		
Număr de evenimente, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Progresia bolii	60 (50 %)	66 (55 %)
Deces	14 (12 %)	13 (11 %)
PFS median (Î 95 %), luni ^b	14,0 (11,2, 16,6)	8,7 (8,1, 10,4)
Indice de risc (Î 95 %) ^c	0,54 (0,39, 0,75)	
Valoarea-P ^d	0,0002	

Î, interval de încredere, HR, indice de risc (*hazard ratio*)

Data limită a datelor: 29 August 2024

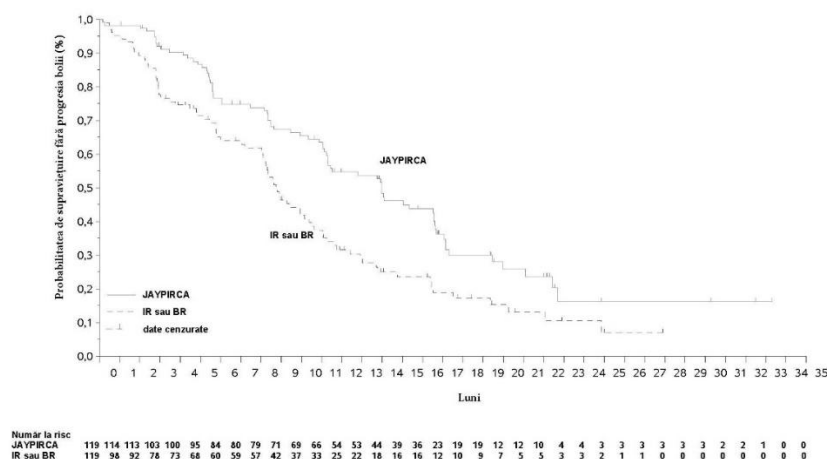
^a Eficacitatea a fost evaluată folosind ghidurile Workshopului Internațional pentru Leucemia Limfocitară Cronică (iwCLL) din 2018 (*2018 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*)

^b Pe baza estimării Kaplan-Meier.

^c Pe baza modelului stratificat al riscurilor proporționale Cox.

^d Valoarea nominală p, pe 2 fețe, bazată pe testul stratificat log-rank.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a PFS evaluată de IRC la pacienții cu LLC tratați anterior cu un inhibitor BTK în studiul 20020



Rată mediană de supraviețuire globală (OS) a fost de 20,4 luni pentru pirtobrutinib și 19,2 luni în brațul la alegerea investigatorului, 38 pacienți (32,0%) din brațul de pirtobrutinib și 32 de pacienți (27,0%) din brațul la alegerea investigatorului au decedat. OS mediană a fost de 29,7 luni (ÎI 95%: 27,1, NE) în brațul pirtobrutinib și nu a fost atins în brațul ales de investigator. HR a fost de 1,090 (ÎI 95%: 0,679, 1,749; $p = 0,7202$). La 50 pacienți din 119 pacienți care au trecut de la brațul ales de investigator la pirtobrutinib, analiza OS poate fi confundată.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Jaypirca la toate subgrupele de copii și adolescenți în malignitățile cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica pirtobrutinib a fost caracterizată la voluntari sănătoși și la pacienți cu cancer. Dozele au variat de la 25 mg la 300 mg o dată pe zi (de 0,125 până la 1,5 ori doza recomandată de 200 mg o dată pe zi), până la doze unice de 900 mg. Creșterile expunerii plasmatice au fost aproximativ proporționale cu doza. Starea de echilibru a fost atinsă în interval de 5 zile de administrare o dată pe zi, iar la pacienții cu diagnostic de cancer rata medie a acumulării [coeficient de variație (CV %)] după

administrarea a 200 mg o dată pe zi a fost de 1,63 (26,7 %) pe baza ASC. Modificările în PK – ul pirtobrutinibului la pacienți au fost determinate de trei factori: greutatea corporală, albumina serică și eGFR absolută. Se estimează că o creștere a greutății corporale de la 70 kg la 120 kg va crește clearance-ul pirtobrutinibului cu 24 %; se estimează că o scădere a eGFR absolută de la 90 ml/min la 30 ml/min va reduce clearance-ul pirtobrutinibului cu 16 %; iar o scădere a albuminei serice de la 40 g/l la 30 g/l este estimată să crească clearance-ul pirtobrutinibului cu 21 %. Este puțin probabil ca acești factori, singuri, să conducă la modificări semnificative ale PK-ului pirtobrutinib și nu se recomandă ajustarea dozei.

Valorile medii (CV %) ale ASC și C_{max} la starea de echilibru au fost de 92600 ng*oră/ml (39 %) și, respectiv, de 6500 ng/ml (25 %), în cazul administrării dozei recomandate de 200 mg o dată pe zi la pacienții cu cancer.

La doza recomandată, pirtobrutinib atinge expuneri farmacocinetice care pot depăși CI_{96} BTK la sfârșitul intervalului dintre doze și, astfel, pot asigura o inhibiție tonică țintită a BTK pe parcursul întregii perioade de administrare zilnice, indiferent de rata de reînnoire a BTK.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a pirtobrutinib după administrarea unei singure doze de 200 mg pe cale orală este de 85,5 % la subiecți sănătoși. Intervalul median de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) este de aproximativ 2 ore atât la pacienții cu cancer, cât și la subiecții sănătoși. Valoarea pH-ului nu este dependentă de absorbție.

Efectul alimentelor

O masă bogată în grăsimi și cu un conținut caloric ridicat a scăzut C_{max} a pirtobrutinib cu 23 % și a prelungit t_{max} cu 1 oră la subiecții sănătoși. Nu s-a constatat niciun efect asupra valorii ASC a pirtobrutinib. Pirtobrutinib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul aparent mediu de distribuție a pirtobrutinib în compartimentul central este de 34,2 l, la pacienții cu cancer. Proporția legării de proteinele plasmatice este de 96 %, independent de concentrație, care a variat între 0,5 și 50 μ M. În plasma subiecților sănătoși și a subiecților cu insuficiență renală severă, proporția legării de proteine a fost de 96 %. Raportul dintre concentrația sanguină și cea plasmatică este de 0,79.

Metabolizare

Metabolismul hepatic este principala cale de eliminare a pirtobrutinib. Pirtobrutinib este metabolizat la mai mulți metaboliți inactivi de enzimele CYP3A4, UGT1A8 and UGT1A9. Nu a existat un impact semnificativ clinic al modulării CYP3A asupra expunerilor la pirtobrutinib.

Pirtobrutinib inhibă CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4 *in vitro* și are activitate inhibitorie minimală asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 sau CYP2D6 la concentrații de 60 μ M. Pirtobrutinib induce CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 și CYP2B6 *in vitro*.

Pirtobrutinib are activitate inhibitorie minimală asupra UGT1A1 *in vitro* cu $IC_{50} = 18 \mu$ M.

Administrarea concomitentă cu substraturi/inhibitori ai(ale) proteinelor transportoare

Studiile *in vitro* au indicat faptul că pirtobrutinib este un substrat pentru proteinele P-gp și BCRP.

Pirtobrutinib este un inhibitor *in vitro* al gpP și BCRP. În studiile clinice, pirtobrutinib a influențat farmacocinetica digoxinei, un substrat pentru P-gp, și a rosuvastatinei, un substrat pentru BCRP (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Clearance-ul mediu aparent al pirtobrutinib este de 2,05 l/oră, cu un timp efectiv de înjumătățire plasmatică de aproximativ 19,9 ore. După administrarea unei singure doze radiomarcate de pirtobrutinib de 200 mg la subiecți sănătoși, 37 % din doză a fost recuperată din materiile fecale (18 % sub formă nemodificată) și 57 % din urină (10 % sub formă nemodificată).

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul, rasa și greutatea corporală

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională la pacienții cu cancer, vârsta (interval 22-95 ani), rasa, sexul și greutatea corporală (interval 35,7-152 kg) nu au avut niciun efect relevant clinic asupra expunerii la pirtobrutinib.

Insuficiență renală

Într-o analiză PK populațională a pacienților cu cancer, pacienți cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60 până la < 90 ml/minut) sau moderată (eGFR 30 până la < 60 ml/minut), clearance-ul pirtobrutinibului a fost cu 16 % până la 27 % mai mic comparativ cu clearance-ul la pacienții cu funcție renală normală, ducând la expunerea așteptată la $ASC = 94100 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ și $C_{max} = 6680 \text{ ng/mL}$ la pacienții cu insuficiență renală ușoară (cu 16 - 19 % mai mare comparativ cu pacienții cu funcție renală normală) și $ASC = 108000 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ și $C_{max} = 7360 \text{ ng/mL}$ la pacienții cu insuficiență renală moderată (cu 28 până la 36 % mai mare în comparație cu pacienții cu funcție renală normală).

Într-un studiu de farmacologie clinică efectuat la voluntari sănătoși, clearance-ul aparent a fost cu 35 % mai mic la patru participanți cu insuficiență renală severă (eGFR 15 până la < 30 ml/minut) comparativ cu opt participanți cu funcție renală normală (eGFR ≥ 90 ml/minut), rezultând expuneri de $ASC_{0-\text{inf}} = 115000 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ și $C_{max} = 2980 \text{ ng/mL}$ (cu 62 % mai mare și, respectiv, 7 % mai mică, comparativ cu funcția renală normală).

Nu au fost investigați pacienții dializați cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

Nu s-au constatat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește PK pirtobrutinib pentru niciun grad de insuficiență hepatică (în funcție de clasa Child-Pugh A, B și C sau orice valoare a bilirubinei totale sau orice valoare AST). Într-un studiu dedicat privind insuficiența hepatică, valorile medii ale ASC și C_{max} pentru pirtobrutinib la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și subiecții cu funcție hepatică normală au fost similare. La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B), valoarea ASC a fost cu 15 % mai scăzută decât la cei cu funcție hepatică în parametri normali, iar C_{max} a fost similară. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), valoarea ASC pentru pirtobrutinib a fost cu 21 % mai mică, iar C_{max} medie a fost cu 24 % mai scăzută față de subiecții cu funcție hepatică normală. Frația nelegată (*fraction unbound*, fu) de pirtobrutinib la subiecți a crescut în general odată cu creșterea severității insuficienței hepatice. Prin urmare, după corecția cu fu a parametrilor de expunere PK ai pirtobrutinib, nu s-au observat diferențe semnificative clinic din punct de vedere al parametrilor de expunere PK pentru pirtobrutinib nelegat (ASC_u și $C_{max,u}$) între subiecții cu insuficiență hepatică de orice grad și cei cu funcție hepatică normală.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu pirtobrutinib la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii cu doze repetate au fost observate scăderea răspunsului imun umoral dependent de limfocitele T la șobolani, (în contextul unei expuneri de 0,69 ori expunerea la om cu doza recomandată de 200 mg pe baza ASC), iar la câini acestea au constat în leziuni corneene minimale până la ușoare (la o expunere de 0,42 ori expunerea la om). Necroza vasculară ușoară până la moderată și inflamația

vasculară/perivasculară în vasele de sânge pulmonare mari au fost observate doar la șobolan. Aceste efecte au apărut la niveluri de expunere relevante clinic.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Pirtobrutinib nu s-a dovedit mutagen în cadrul unui test al mutației inverse bacteriene (Ames). Pirtobrutinib a fost aneugen în cadrul a 2 teste pe micronuclei *in vitro* în care s-au utilizat limfocite umane din sângele periferic. Pirtobrutinib nu avut niciun efect în cadrul unui test *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece, la doze de până la 2000 mg/kg (doză unică) reprezentând o expunere (considerând valoarea C_{max} a pirtobrutinib nelegat la animale femele) de aproximativ 11 ori mai mare decât expunerea la om cu doza de 200 mg.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pirtobrutinib.

Embriotoxicitate/teratogenitate

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, administrarea de pirtobrutinib la femele de șobolan gestante în perioada organogenezei a condus la scăderea greutateii fetușilor, mortalitate embrio-fetală și malformații fetale la niveluri de expunere maternă de 3 ori expunerea la om cu doza recomandată de 200 mg pe baza ASC.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii de fertilitate cu pirtobrutinib. În studiile de toxicitate după doze repetate cu durată de până la 3 luni, pirtobrutinib nu a avut niciun efect asupra organelor de reproducere masculine la șobolan și câine, la expuneri de 0,69 ori și, respectiv, 0,42 ori expunerea la om cu doza recomandată de 200 mg pe baza ASC. Pirtobrutinib nu a avut niciun efect asupra organelor de reproducere feminine la șobolan și câine, la expuneri de 4 ori și, respectiv 0,42 ori expunerea la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Interiorul comprimatului

Hipromeloză acetat succinat

Celuloză, microcristalină

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Filmul comprimatului

Hipromeloză

Dioxid de titan

Triacetin

Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Jaypirca 50 mg comprimate filmate

Blistere din policlorură de vinil/policlorotrifluoroetilenă sigilate cu folie din aluminiu în ambalaje de câte 28, 30 sau 84 comprimate filmate.

Jaypirca 100 mg comprimate filmate

Blistere din policlorură de vinil/policlorotrifluoroetilenă sigilate cu folie din aluminiu în ambalaje de câte 28, 30, 56, 60, 84 sau 168 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 octombrie 2023
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în articolul 9 din Regulamentul (CE) nr. 507/2006 și, în consecință, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS la fiecare 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
În scopul confirmării eficacității și siguranței pirtobrutinib în tratamentul pacienților cu limfom cu celule de manta (LCM), raportul de studiu clinic pentru studiul de fază 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) care compară pirtobrutinib cu un inhibitor BTK ales de investigator la pacienți cu LCM tratat anterior cu alte terapii în afara inhibitorilor BTK va fi depus până la data de	31 decembrie 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTHI PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 50 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jaypirca 50 mg comprimate filmate
pirtobrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține pirtobrutinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare pe cale orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1738/001 (28 comprimate filmate)
EU/1/23/1738/002 (30 comprimate filmate)
EU/1/23/1738/003 (84 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jaypirca 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jaypirca 50 mg comprimate
pirtobrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTHI PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 100 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jaypirca 100 mg comprimate filmate
pirtobrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține pirtobrutinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare pe cale orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.,
Orteliuslaan 1000,
3528 BD Utrecht,
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jaypirca 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jaypirca 100 mg comprimate
pirtobrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Jaypirca 50 mg comprimate filmate Jaypirca 100 mg comprimate filmate pirtobrutinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jaypirca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jaypirca
3. Cum să luați Jaypirca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jaypirca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jaypirca și pentru ce se utilizează

Jaypirca este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă pirtobrutinib. Aparține unei clase de medicamente denumite inhibitori ai tirozin kinazei Bruton (BTK).

Este utilizat singur (monoterapie) pentru tratarea următoarele tipuri de cancer de sânge la pacienții adulți care au fost tratați anterior cu un alt inhibitor BTK:

- Limfom cu celule de manta (LCM) ILCM este un cancer agresiv (cu creștere rapidă) al unui tip de celule sanguine albe denumite limfocite B. Acest medicament este utilizat atunci când cancerul a revenit (a recidivat), sau tratamentul nu a funcționat (refractor).
- Leucemie limfocitară cronică (LLC): un tip de cancer care afectează celulele albe din sânge numite limfocite. Acest medicament este utilizat atunci când cancerul a reapărut (recidivă) sau tratamentul nu a funcționat (refractor).

Cum acționează Jaypirca

Jaypirca acționează prin blocarea BTK, o proteină din organism care ajută celulele LCM și LLC să crească și să supraviețuiască. Prin blocarea BTK, Jaypirca ajută la distrugerea acestor celule și poate reduce numărul acestora, ceea ce poate încetini agravarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jaypirca

Nu luați Jaypirca

- dacă sunteți alergic la pirtobrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Jaypirca, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți o infecție sau risc crescut de a dezvolta o infecție oportunistă (infecții observate la pacienții cu sistem imunitar slăbit). Medicul dumneavoastră vă poate oferi un medicament pentru tratarea sau prevenirea infecțiilor.
- dacă aveți sau ați avut vreodată vânătăi sau sângerări neobișnuite sau luați orice medicamente sau suplimente alimentare care ar putea crește riscul de sângerare. Vezi punctul de mai jos “Jaypirca împreună cu alte medicamente”.
- dacă recent ați avut scăderi ale numărului de celule sanguine roșii (anemie), neutrofilie (un tip de celule albe care luptă împotriva infecțiilor) sau trombocite (componente care ajută la coagularea sângelui).
- dacă ați suferit recent o intervenție chirurgicală sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră vă poate solicita să întrerupeți administrarea Jaypirca pe o perioadă scurtă (3-5 zile) înainte și după intervenția chirurgicală.
- dacă aveți sau ați avut vreodată tulburări de ritm cardiac sau aveți alte probleme de inimă și/sau care implică vasele de sânge, cum ar fi tensiune arterială mare, istoric de infarct miocardic sau afectare a valvelor inimii.

Este posibil să apară infecții în timpul tratamentului cu Jaypirca. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți febră, frisoane, stare de slăbiciune, confuzie, dureri corporale, tuse, simptome de răceală sau gripă, senzație de oboseală, dificultăți de respirație sau senzație de durere sau arsură atunci când urinați. Acestea ar putea fi semnele unei infecții.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vă apare o leziune nouă sau observați vreo modificare a aspectului unei zone a pielii, deoarece tratamentul cu Jaypirca poate crește riscul să dezvoltați un cancer de piele. Protejați-vă de expunerea la soare și efectuați controale periodice ale pielii.

În timpul tratamentului cu Jaypirca, au fost raportate rar valori neobișnuite de substanțe chimice în sânge cauzate de descompunerea rapidă a celulelor canceroase, cunoscut sub numele de sindrom de liză tumorală (TLS). Acest lucru poate duce la modificări ale funcției renale, bătăi anormale ale inimii sau convulsii. Medicul dumneavoastră sau un alt profesionist din domeniul sănătății vă poate face teste de sânge pentru a verifica dacă există TLS.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariția semnelor și simptomelor de sângerare (vezi pct. 4) și vă va verifica numărul celulelor sanguine după cum este necesar pe parcursul tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza ritmul cardiac pentru orice anomalii care pot apărea pe parcursul tratamentului.

Copii și adolescenți

Jaypirca nu trebuie administrat la copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Jaypirca împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Jaypirca vă poate face să sângerați mai ușor. Aceasta înseamnă că trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care cresc riscul de sângerare. Printre acestea se numără:

- acidul acetilsalicilic (aspirina) și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) precum ibuprofen și naproxen,
- anticoagulante precum warfarina, heparina și alte medicamente pentru tratarea sau prevenirea apariției cheagurilor de sânge,
- suplimente ce v-ar putea crește riscul de sângerări, precum uleiul de pește, vitamina E sau semințele de in.

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus (sau nu sunteți sigur), consultați medicul, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Jaypirca.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele următoare, deoarece Jaypirca poate interfera cu aceste medicamente:

- Repaglinidă, rosiglitazonă sau pioglitazonă (utilizate pentru tratarea diabetului zaharat)
- Dasabuvir (utilizat pentru hepatita C)
- Selexipag (utilizat pentru tratarea unui tip de tensiune arterială crescută la nivel pulmonar, denumită hipertensiune arterială pulmonară)
- Rosuvastatină (o statină, un tip de medicament pentru tratarea colesterolului crescut)
- Montelukast (utilizat pentru tratarea astmului bronșic)
- Digoxin (utilizat pentru tratarea tulburărilor cardiace)
- Dabigatran etexilat (un anticoagulant, un tip de medicament utilizat pentru prevenirea apariției cheagurilor de sânge)
- Fenobarbital (un barbituric, un tip de medicament folosit pentru tratarea convulsiilor)
- Mefenitoină, fenitoină și carbamazepină (un tip de medicament folosit pentru tratarea convulsiilor)
- Midazolam (sedativ)
- Alfentanil (medicament utilizat pentru anestezie)
- Tacrolimus (utilizat pentru a preveni respingerea organelor și afecțiunile pielii)
- Rifampicină (antibiotic)
- Metotrexat (medicament folosit pentru tratamentul altor tipuri de cancer sau afecțiuni ale sistemului imunitar)
- Mitoxantronă (medicament folosit pentru a trata alte tipuri de cancer)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu utilizați Jaypirca pe durata sarcinii. Dacă sunteți femeie la vârstă fertilă, trebuie să utilizați o metodă eficace de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 5 săptămâni după administrarea ultimei doze de Jaypirca. Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă ați rămas gravidă.

Dacă sunteți bărbat, trebuie să utilizați o metodă eficace de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de Jaypirca.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Jaypirca și încă o săptămână după administrarea ultimei doze de Jaypirca. Nu se cunoaște dacă Jaypirca trece în laptele matern.

Nu se cunoaște dacă Jaypirca are vreun efect asupra fertilității. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Jaypirca are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și folosi utilaje. Puteți avea o senzație de oboseală, amețală sau slăbiciune după ce luați Jaypirca și acest lucru vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

Jaypirca conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele zaharuri, consultați-l înainte de a lua acest medicament.

Jaypirca conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză zilnică de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Jaypirca

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Jaypirca este de 200 mg o dată pe zi.

Dacă aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu Jaypirca, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul temporar sau vă poate reduce doza.

Jaypirca se administrează la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Puteți administra comprimatele împreună cu sau fără alimente. Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă. Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatul înainte de a-l înghiți pentru a vă asigura că primiți doza corectă.

Dacă luați mai mult Jaypirca decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Jaypirca decât trebuie, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau mergeți la un spital pentru recomandări. Luați comprimatele și acest prospect cu dumneavoastră. Poate fi necesar tratamentul medical.

Dacă uitați să luați Jaypirca

- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la momentul obișnuit la care vă luați doza: luați imediat doza omisă. Luați următoarea doză la momentul programat obișnuit din ziua următoare.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul obișnuit la care vă luați doza: nu mai luați doza omisă. Luați următoarea doză la momentul programat obișnuit din ziua următoare.
- Nu luați o doză dublă de Jaypirca pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la momentul programat obișnuit.
- Nu luați o doză dublă de Jaypirca dacă aveți vărsături. Luați următoarea doză la momentul programat obișnuit.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Întrerupeți administrarea Jaypirca și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- erupție sub formă de pete reliefate pe piele, însoțită de mâncărimi, dificultăți de respirație, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului – este posibil să aveți o reacție alergică la medicament.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

- febră, frisoane, senzație de slăbiciune sau confuzie, tuse, simptome de răceală sau gripă, scurtarea respirației, durere sau senzație de arsură atunci când urinați; acestea ar putea fi semnele unei infecții. Acestea ar putea include reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) de infecție la nivel pulmonar (pneumonie), la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (infecție a căilor respiratorii superioare) sau infecții la nivelul tractului urinar (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- sângerare, care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Semnele pot include reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) reprezentate de sângerări nazale, acumulare de sânge sub țesuturi (hematom) și sângerare la nivelul țesutului ce căptușește ochiul.

Alte semne de sângerare pot include urină de culoare roz sau brună, scaun negru sau cu sânge, sângerarea gingiilor, vărsături sau tuse cu sânge.

- bătăi neregulate ale inimii, puls slab sau neregulat, dureri de cap ușoare, dificultăți de respirație, durere în piept, aceste simptome fiind date de tulburări de ritm cardiac (pot afecta până la 1 din 10 persoane).

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- oboseală (fatigabilitate)
- scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine care luptă împotriva infecțiilor, neutropenie)
- scaune frecvente sau apoase (diaree)
- vânătăi
- contuzii
- senzație de rău (greață)
- scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), care poate cauza stare de oboseală și paloare
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- scăderea numărului de trombocite din sânge (celule care ajută la coagularea sângelui, trombocitopenie)
- erupție temporară pe piele
- durere de burtă (abdominală)
- mâini, glezne sau picioare umflate
- dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- limfocitoză (creșterea peste normal a limfocitelor din sânge, un tip de celule albe sanguine)
- pete mici de sânge sub piele (peteșii)

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- valori crescute de enzime hepatice

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jaypirca

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jaypirca

Substanța activă este pirtobrutinib. Fiecare comprimat filmat conține pirtobrutinib 50 sau 100 mg. Celelalte componente sunt:

- Interiorul comprimatului: hipromeloză acetat succinat; celuloză, microcristalină; lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Jaypirca conține lactoză”); croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Jaypirca conține sodiu”); stearat de magneziu; dioxid de siliciu coloidal hidratat.
- Filmul comprimatului: hipromeloză; dioxid de titan; triacetin; carmin indigo (E132).

Cum arată Jaypirca și conținutul ambalajului

Jaypirca 50 mg este disponibil sub formă de comprimat filmat (comprimat) de culoare albastră, în formă de triunghi cu laturi curbate, inscripționat cu “Lilly 50” pe o parte și cu “6902” pe cealaltă. Este disponibil în ambalaje cu blistere a câte 28, 30 sau 84 de comprimate.

Jaypirca 100 mg este disponibil sub formă de comprimat filmat (comprimat) de culoare albastră, de formă rotundă, inscripționat cu “Lilly 100” pe o parte și cu “7026” pe cealaltă. Este disponibil în ambalaje cu blistere a câte 28, 30, 56, 60, 84 sau 168 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528BD Utrecht
Țările de Jos

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.