

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jaypirca® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Pirtobrutinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 77 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Blaue, 10 mm, runde Tablette mit der Prägung „Lilly 100“ auf einer Seite und „7026“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Jaypirca sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Therapien hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich (QD).

Die Einnahme von Jaypirca sollte bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem Ausgangszustand unterbrochen werden, wenn beim Patienten folgendes Ereignis auftritt:

- Grad 3 Neutropenie mit Fieber und/oder Infektion
- Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von ≥ 7 Tagen
- Grad 3 Thrombozytopenie mit Blutungen
- Grad 4 Thrombozytopenie
- Grad 3 oder 4 nicht hämatologische Toxizität

Asymptomatische Lymphozytose wird nicht als Nebenwirkung angesehen. Patienten, bei denen dieses Ereignis auftritt, sollten Jaypirca weiterhin einnehmen.

In der klinischen Studie wurden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten unerwünschte Ereignisse durch Dosisreduktion behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zur unzumutbaren Toxizität fortgesetzt werden.

Vergessene Einnahme

Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, nachdem ein Patient eine Dosis vergessen hat, weisen Sie den Patienten an, die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden. Wenn Erbrechen auftritt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten planmäßigen Dosis fortfahren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Dialysepatienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jaypirca bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Jaypirca ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt und mit einem Glas Wasser eingenommen werden, um eine gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten (Patienten sollten die Tabletten vor dem Schlucken nicht kauen, zerkleinern oder teilen). Sie kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Patienten sollten die Dosis jeden Tag, ungefähr zur gleichen Uhrzeit, einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten sind schwere Infektionen, einschließlich tödlicher Fälle, aufgetreten. Die am häufigsten gemeldeten Infektionen vom Grad 3 oder höher waren Pneumonie, COVID-19-Pneumonie, COVID-19 und Sepsis. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie in Erwägung gezogen werden. Abhängig vom Grad der Infektion und davon, ob sie zusammen mit einer Neutropenie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hämorrhagien

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten sind Blutungsereignisse, einschließlich tödlicher Fälle, mit und ohne Thrombozytopenie aufgetreten. Schwere Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, einschließlich gastrointestinaler Blutungen und intrakranialer Blutun-

gen, wurden beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht werden. Bei Patienten, die Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Anwendung von Jaypirca mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sollten Risiko und Nutzen abgewogen und eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen von Blutungen erwogen werden. Die Einnahme von Jaypirca mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Eine Dosisunterbrechung kann bei Blutungsereignissen 3. oder 4. Grades erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Absetzens von Jaypirca für 3 bis 5 Tage vor und nach einer Operation sollte in Abhängigkeit von der Art der Operation und dem Blutungsrisiko abgewogen werden.

Zytopenien

Zytopenien 3. und 4. Grades, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, traten bei mit Jaypirca behandelten Patienten auf. Wenn medizinisch indiziert, sollte während der Behandlung das große Blutbild überwacht werden. Abhängig vom Grad der Zytopenie kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Vorhofflimmern/-flattern

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten wurden Vorhofflimmern und Vorhofflattern beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder mehreren kardiovaskulären Komorbiditäten in der Vorgeschichte. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden; gemäß medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm erstellt werden. Abhängig vom Grad des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Malignome

Bei mit Jaypirca behandelten Patienten traten häufig sekundäre Malignome auf, wobei nichtmelanozytäre Hautkrebsarten am häufigsten vorkamen. Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht werden und angewiesen werden, sich vor Sonneneinstrahlung zu schützen.

Tumorlysesyndrom

Ein Tumorlysesyndrom (TLS) wurde während der Therapie mit Jaypirca selten berichtet. Hochrisikopatienten für ein TLS sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorlast hatten. Patienten sollten auf ein mögliches Risiko für TLS untersucht und entsprechend medizinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter und Männern

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren und der Genotoxizität von Pirtobrutinib (siehe Abschnitt 5.3) kann Pirtobrutinib den Fötus schädigen, wenn es einer schwangere Frau verabreicht wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungs-

methode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200 mg Tagesdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pirtobrutinib wird primär über CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9 metabolisiert.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Pirtobrutinib

CYP3A-Inhibitoren

In einer klinischen Studie erhöhte Itraconazol, ein starker CYP3A4-Hemmer, die AUC von Pirtobrutinib um 48 %, erhöhte aber C_{max} von Pirtobrutinib nicht. Diese Erhöhung der Pirtobrutinib-Exposition ist nicht klinisch relevant. Daher ist bei CYP3A-Inhibitoren keine Dosisanpassung von Jaypirca erforderlich.

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Studie verringerte Rifampicin, ein starker CYP3A-Induktor, die AUC und C_{max} von Pirtobrutinib um 71 % bzw. 42 %. Obwohl zu erwarten ist, dass diese Verringerung der Pirtobrutinib-Exposition nicht klinisch relevant ist, vermeiden Sie nach Möglichkeit starke CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin).

Gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpen-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Omeprazol, einem Protonenpumpen-Inhibitor, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pirtobrutinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Auswirkungen von Pirtobrutinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)

CYP2C8-Substrate

Pirtobrutinib ist ein moderater Inhibitor von CYP2C8. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Repaglinid (einem Substrat von CYP2C8) um 130 % bzw. 98 %. Da Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP2C8-Substraten erhöhen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid, Dasabuvir, Selexipag, Rosiglitazon, Pioglitazon und Montelukast) Vorsicht geboten.

BCRP-Substrate

Pirtobrutinib ist ein moderater Inhibitor von BCRP. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) um 140 % bzw. 146 %. Da Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten erhöhen kann, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin) Vorsicht geboten. Wenn

die gleichzeitige Anwendung mit BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. hochdosiertes Methotrexat, Mitoxantron) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

P-gp Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von P-gp. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um 35 % bzw. 55 %. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von P-gp-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Dabigatranetexilat und Digoxin) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

CYP2C19-Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C19. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von Omeprazol (einem CYP2C19-Substrat) um 56 % bzw. 49 %. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Phenobarbital und Mephenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

CYP-3A-Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und C_{max} von oral verabreichtem Midazolam (empfindliches CYP3A-Substrat) um 70 % bzw. 58 %. Pirtobrutinib hatte nach Exposition mit intravenös verabreichtem Midazolam keine klinisch relevante Auswirkung auf dieses. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Midazolam, Tacrolimus) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren und der Genotoxizität von Pirtobrutinib (siehe Abschnitt 5.3) kann Pirtobrutinib den Fötus schädigen, wenn es einer schwangere Frau verabreicht wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Jaypirca-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jaypirca bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Ab-

schnitt 5.3). Jaypirca darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirtobrutinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Jaypirca und für eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Pirtobrutinib auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jaypirca hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde während der Behandlung mit Jaypirca von Fatigue, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Schweregrades sind: Fatigue (26,3 %), Neutropenie (22,8 %), Diarrhö (22,1 %) und Prellung (19,0 %).

Die häufigsten schweren (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen sind: Neutropenie (19,7 %), Anämie (7,9 %) und Thrombozytopenie (6,6 %).

Die Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 1,2 % und die Häufigkeit von Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 3,3 %.

Die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet bei mehr als 2 Patienten), die zu einer Dosisreduktion führten, waren Neutropenie (1,8 %), Fatigue (0,4 %), Thrombozytopenie (0,3 %), Anämie (0,3 %) und Hautausschlag (0,3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet bei mehr als 2 Patienten), die zum Absetzen der Dosis führten, waren Neutropenie (0,4 %) und Pneumonie (0,3 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Jaypirca sind bei 11,3 % der Patienten aufgetreten, und die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (die bei ≥ 1 % der Patienten auftraten) waren Pneumonie (4,7 %), Neutropenie (2,2 %), Anämie (1,7 %) und Harnwegsinfektion (1,0 %).

Tödliche Nebenwirkungen wurden bei 0,3 % der Patienten (2 Patienten) mit Pneumonie und bei 0,1 % der Patienten (1 Patient) mit Hämorrhagie beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 listet die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Jaypirca als Monotherapie aus klinischen Studiendaten. Die Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten von 583 Patienten, die in einer klinischen Phase-1/2-Studie mit einer Anfangsdosis von 200 mg Jaypirca QD als Monotherapie, ohne Dosisescalation, behandelt wurden. Die Patienten wurden wegen MCL, chronischer lymphatischer Leukämie/kleinzelli-

gem lymphatischen Lymphom (CLL/SLL) und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) behandelt. Die Patienten wurden für eine mittlere Dauer von 8 Monaten mit Jaypirca behandelt. Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Körpersystemorganklasse aufgelistet. Häufigkeitsgruppen werden durch die folgende Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

In der Phase-1-Studie, in der die Patienten wiederholte Dosen von bis zu 300 mg einmal täglich erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis erreicht. In Studien mit gesunden Freiwilligen wurde bei Verabreichung einer maximalen Einzeldosis von 900 mg keine dosisabhängige Toxizität beobachtet. Anzeichen und Symptome einer Pirtobrutinib-Überdosierung wurden nicht festgestellt. Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Pirtobrutinib-Überdosierung. Patienten, bei denen eine Überdosierung auftritt, müssen engmaschig überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Pirtobrutinib ist ein reversibler, nicht-kovalenter Inhibitor von BTK. BTK ist ein Signalprotein des B-Zell-Antigenrezeptors (BCR) und des Zytokinrezeptorweges. In B-Zellen führt die BTK-Signalgebung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, den Transport, die Chemotaxis und die Adhäsion von B-Zellen erforderlich sind. Pirtobrutinib bindet sowohl an die Wildtyp-BTK als auch an die BTK mit C481-Mutationen, was zu einer Hemmung der BTK-Kinase-Aktivität führt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Patienten, die mit 200 mg Jaypirca QD als Monotherapie^a behandelt wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie (%) (Alle Grade)	Grad ≥ 3 ^c (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	Häufig (8,2)	5,1
	Harnwegsinfekt	Häufig (6,9)	0,7
	Infektionen der oberen Atemwege	Häufig (5,0)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^b	Sehr häufig (22,1)	19,2
	Thrombozytopenie ^b	Sehr häufig (12,9)	7,0
	Anämie ^b	Sehr häufig (14,4)	8,2
	Lymphozytose ^b	Häufig (5,1)	3,1
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig (9,8)	0,3
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern/ Vorhofflattern	Häufig (2,7)	1,0
Gefäßerkrankungen	Hämorrhagie ^b	Sehr häufig (16,8)	2,4
	Hämaturie	Häufig (3,1)	0,0
	Epistaxis	Häufig (3,8)	0,2
	Hämatom	Häufig (1,9)	0,2
	Bluterguss	Sehr häufig (21,8)	
	Prellung	Sehr häufig (18,2)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Petechien	Häufig (4,6)	
	Diarrhö	Sehr häufig (19,9)	0,9
	Bauchschmerzen	Sehr häufig (10,3)	1,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Übelkeit	Sehr häufig (14,1)	
	Hautausschlag ^b	Sehr häufig (11,7)	0,3
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig (12,2)	0,5
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig (23,7)	1,2

^a Die Häufigkeiten werden von der Jaypirca-Exposition bei Patienten mit malignen B-Zell-Erkrankungen abgeleitet.

^b Umfasst mehrere Nebenwirkungsbegriffe

^c Schweregradzuweisung basierend auf National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens

Die Wirkung einer Einzeldosis von 900 mg Pirtobrutinib auf das korrigierte QT (QTc)-Intervall wurde in einer Studie mit Placebo und Positivkontrollen bei 30 gesunden Probanden untersucht. Die gewählte Dosis entspricht etwa dem Zweifachen der Konzentrationen, die im Steady State bei der empfohlenen Dosierung von 200 mg einmal täglich erreicht werden. Pirtobrutinib hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Veränderung des QT-Intervalls, korrigiert um die Herzfrequenz unter Verwendung der Fridericia-Formel (QTcF) (d. h. > 10 ms). Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Pirtobrutinib-Exposition und der Veränderung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Jaypirca wurde bei erwachsenen Patienten mit MCL in einer multizentrischen, unverblindeten, einarmigen klinischen Phase 1/2 Studie untersucht: Stu-

die 18001 (BRUIN). Die Studie umfasste zwei Teile: eine Phase-1-Dosiseskalation, in der der Dosisbereich der Pirtobrutinib Monotherapie von 25 mg bis 300 mg einmal täglich untersucht wurde, und eine Phase-2-Dosiserweiterung. Das primäre Ziel von Phase-1 war die Bestimmung der empfohlenen Phase-2-Dosis von Pirtobrutinib, die bei 200 mg einmal täglich liegt. Eine maximal verträgliche Dosis wurde nicht erreicht. Das primäre Ziel des Phase-2-Teils war die Beurteilung der Anti-Tumor-Aktivität von Pirtobrutinib basierend auf der Gesamtansprechrate, wie sie von einem unabhängigen Prüfungsausschuss bewertet wurde. Die Patienten erhielten Jaypirca täglich oral bis zum Fortschreiten der Krankheit oder einer unzumutbaren Toxizität.

In Studie 18001 wurden insgesamt 164 Patienten mit MCL-Diagnose eingeschlossen und behandelt. Das primäre Analyseset (PAS: primary analysis set) zur Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den ersten 90 aufge-

nommenen Patienten mit MCL, die keine bekannte Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) hatten, mit einem vorherigen BTK-Inhibitor behandelt wurden, eine oder mehrere Dosen von Jaypirca erhalten hatten und an mindestens 1 Stelle eine radiologisch messbare Erkrankung aufwiesen. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Bereich: 46 bis 87 Jahre), 80 % waren männlich, 84,4 % waren Weiße, 67,8 % hatten zu Beginn einen ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 und 31,1 % hatten einen ECOG-Status von 1. Die Patienten hatten eine mediane Anzahl von 3 vorherigen Therapielinien (Bereich: 1 bis 8), wobei der Grund für das Absetzen der letzten vorangegangenen BTK-Inhibitor-Therapie bei 81,1 % der Patienten eine Progression und bei 13,3 % der Patienten eine Unverträglichkeit war. 95,6 % der Patienten erhielten eine vorherige Anti-CD20-Therapie, 87,8 % eine Chemotherapie, 18,9 % eine autologe Stammzelltransplantation, 4,4 % eine allogene Stammzelltransplantation, 15,6 % einen vorherigen BCL2-Inhibitor und 4,4 % eine vorherige Therapie mit chimären Antigenrezeptor-modifizierten T-Zellen (CAR-T). 38,9 % der Patienten hatten eine extranodale Beteiligung und 26,7 % hatten eine Tumorgroße von mindestens 5 cm. Der vereinfachte MCL International Prognostic Index (sMIPi)-Score war bei 22,2 % der Patienten niedrig, bei 55,6 % mittel und bei 22,2 % der Patienten hoch.

Von den 164 an MCL erkrankten Patienten, die in die Studie 18001 eingeschlossen wurden, wurde bei 9 Patienten die Dosis reduziert. Von diesen sprachen 6 Patienten an. Diese setzten die Therapie nach einer Dosisreduktion auf 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) und 50 mg QD (1) fort und konnten damit ein dauerhaftes Ansprechen aufrecht erhalten.

Die Wirksamkeit von Jaypirca wurde anhand der 2014 Lugano-Kriterien für maligne Lymphome bewertet. Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten, die zuvor mindestens einen BTK-Inhibitor erhalten hatten und in die PAS aufgenommen wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Von den 90 Patienten in PAS erhielten 79 mindestens 1 Dosis von 200 mg QD. Von diesen 79 Patienten begannen 77 mit 200 mg QD, 1 Dosis wurde von einer niedrigeren Dosis eskaliert und 1 Dosis wurde von einer höheren Dosis reduziert. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,24 Monate (Bereich: 0,2 bis 39,6 Monate). Unter den 51 Patienten die ansprechen betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,84 Monate (Bereich: 1,0 bis 7,5 Monate).

Während Subgruppenanalysen eine begrenzte Anzahl von Patienten darstellen, wurden klinisch bedeutsame Wirksamkeitsergebnisse in wichtigen Subgruppen beobachtet, einschließlich Patienten, die eine vorherige Behandlung mit BTK-Inhibitoren aufgrund von Unverträglichkeit oder Progression abgebrochen haben, unabhängig von Anzahl und Art der vorherigen Therapien.

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jaypirca eine Freistellung von der Verpflich-

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten in Studie 18001 für MCL-Patienten, die zuvor mindestens einen BTK-Inhibitor erhielten

	Pirtobrutinib N = 90
Objektive Ansprechrate (vollständiges Ansprechen + teilweises Ansprechen)	
Rate – Prozent (95 % KI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – Prozent	18,9
PR – Prozent	37,8
Ansprechdauer	
Median – Monate (95 % KI)	17,61 (7,29; 27,24)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, NE = nicht schätzbar (not estimable), CR = vollständiges Ansprechen (complete response), PR = partielles Ansprechen (partial response).
Datenstichtag: 29. Juli 2022. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Dauer des Ansprechens war 12,68 Monate.

tung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei malignen Erkrankungen der reifen B-Zellen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Pirtobrutinib wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Krebs beschrieben. Die Dosen reichten von 25 mg bis 300 mg einmal täglich (das 0,125- bis 1,5- Fache der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal täglich) bis hin zu Einzeldosen von 900 mg. Anstiege der Plasmaexposition waren ungefähr dosisproportional. Steady State wurde innerhalb von 5 Tagen nach einmal täglicher Gabe erreicht, und bei Krebspatienten betrug das mittlere Akkumulationsverhältnis [Variationskoeffizient (CV %)] nach Verabreichung von 200 mg einmal täglich 1,63 (26,7 %), basierend auf der AUC. Drei Faktoren wirkten Einfluss auf die Pirtobrutinib PK zugeschrieben: Körpergewicht, Serumalbumin und absolute eGFR. Eine Erhöhung des Körpergewichts von 70 kg auf 120 kg steigert die Pirtobrutinib Clearance voraussichtlich um 24 %; eine Absenkung der absoluten eGFR von 90 ml/min auf 30 ml/min führt voraussichtlich zu einer Verringerung der Pirtobrutinib-Clearance um 16 %; und eine Abnahme des Serumalbumins von 40 g/l auf 30 g/l erhöht die Pirtobrutinib-Clearance voraussichtlich um 21 %. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Faktoren allein zu bedeutenden Änderungen der PK von Pirtobrutinib führen. Dosisanpassungen sind nicht empfohlen.

Die mittlere AUC und C_{max} (CV %) im Steady State betragen 91 100 h²ng/ml (41 %) bzw. 6 480 ng/ml (26 %) bei der empfohlenen Dosierung von 200 mg einmal täglich bei Krebspatienten.

Bei der empfohlenen Dosierung erreicht Pirtobrutinib pharmakokinetische Expositionen, die den BTK-IC₉₆ Talwert überschreiten können, und führt so zu einer tonischen BTK-Zielinhibition während des einmal täglichen Dosierungszeitraums, unabhängig von der intrinsischen Rate des BTK Umsatzes.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pirtobrutinib nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt bei gesunden Probanden 85,5 %. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) beträgt sowohl bei Krebspatienten als auch bei gesunden Probanden etwa 2 Stunden. Die Resorption ist nicht pH-abhängig.

Einfluss von Nahrung

Eine fettreiche, kalorienreiche Mahlzeit, die gesunden Probanden verabreicht wurde, verringerte die C_{max} von Pirtobrutinib um 23 % und verzögerte t_{max} um 1 Stunde. Es gab keine Auswirkung auf die Pirtobrutinib-AUC. Pirtobrutinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere scheinbare zentrale Verteilungsvolumen von Pirtobrutinib beträgt bei Krebspatienten 29 l. Die Plasmaproteinbindung beträgt 96 % und war zwischen 0,5 und 50 µM konzentrationsunabhängig. Im Plasma von gesunden Probanden und Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung betrug die Proteinbindung 96 %. Das mittlere Blut-zu-Plasma Verhältnis beträgt 0,79.

Biotransformation

Pirtobrutinib wird hauptsächlich über den hepatischen Metabolismus ausgeschieden. Pirtobrutinib wird über CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9 zu mehreren inaktiven Metaboliten metabolisiert. Es gab keinen klinisch bedeutsamen Einfluss der CYP3A-Modulation auf Pirtobrutinib-Expositionen.

Pirtobrutinib hemmt CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4 *in vitro* und hemmt minimal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 oder CYP2D6 bei 60 µM. *In vitro* induziert Pirtobrutinib CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 und CYP2B6.

Pirtobrutinib hemmt *in vitro* minimal UGT1A1 mit einem IC₅₀ = 18 µM.

Gleichzeitige Verabreichung mit Transportsubstraten/Inhibitoren

In-vitro-Studien zeigten, dass Pirtobrutinib ein Substrat von P-gp und BCRP ist.

Pirtobrutinib ist ein *In-vitro*-Inhibitor von P-gp und BCRP. Pirtobrutinib beeinflusste in klinischen Studien die Pharmakokinetik von Digoxin, einem P-gp-Substrat, und Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance von Pirtobrutinib beträgt 2,04 l/h bei einer effektiven Halbwertszeit von etwa 19 Stunden. Nach einer radioaktiv markierten Einzeldosis von Pirtobrutinib 200 mg an gesunden Probanden wurden 37 % der Dosis im Stuhl (18 % unverändert) und 57 % im Urin (10 % unverändert) wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen**Alter, Geschlecht, Herkunft und Körpergewicht**

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Krebspatienten hatten Alter (Bereich 27–95 Jahre), Herkunft, Geschlecht und Körpergewicht (Bereich 35,7–152,5 kg) keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pirtobrutinib-Exposition.

Nierenfunktionsstörung

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Krebspatienten war die Clearance von Pirtobrutinib bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min) oder moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min) um 16 % bis 27 % niedriger als die Clearance bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dies führte zu einer erwarteten Exposition von AUC = 94 100 ng·h/ml und C_{max} = 6 680 ng/ml bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (16 bis 19 % höher im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion) und AUC = 108 000 ng·h/ml und C_{max} = 7 360 ng/ml bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (28 bis 36 % höher im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion).

In einer klinisch-pharmakologischen Studie mit ansonsten gesunden Probanden war die scheinbare Clearance bei vier Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis < 30 ml/min) um 35 % niedriger als bei acht Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min). Dies führte zu Expositionen von AUC_{0–inf} = 115 000 ng·h/ml und C_{max} = 2 980 ng/ml (62 % höher bzw. 7 % niedriger im Vergleich zur normalen Nierenfunktion).

Dialysepflichtige Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede in der PK von Pirtobrutinib unabhängig vom Grad der Leberfunktionsstörung (nach Child-Pugh A, B und C oder beliebiges Gesamtbilirubin und beliebiges AST). In einer speziellen Studie zu Leberfunktionsstörungen waren die mittleren AUC und C_{max} von Pirtobrutinib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) und Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung

(Child-Pugh B) war die AUC 15 % niedriger als bei normaler Leberfunktion und die C_{max} war ähnlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) war die AUC von Pirtobrutinib um 21 % niedriger und die mittlere C_{max} um 24 % niedriger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Die ungebundene Fraktion (fu: fraction unbound) von Pirtobrutinib nahm im Allgemeinen mit zunehmender Schwere der Leberfunktionsstörung zu. Daher wurde nach Korrektur der Pirtobrutinib PK Expositionsparameter mit fu kein klinisch signifikanter Unterschied in den Pirtobrutinib PK Expositionsparametern (AUC_{0–inf} und C_{max,u}) zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades und normaler Leberfunktion beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Pirtobrutinib bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung wurden bei Ratten (bei 0,69-facher humaner Exposition bei der empfohlenen Dosis von 200 mg, basierend auf der AUC) eine verminderte T-Zell-abhängige Antikörperreaktion und bei Hunden (bei 0,42-facher humaner Exposition) minimale bis leichte Hornhautläsionen beobachtet.

Genotoxizität / Karzinogenität

Pirtobrutinib war in einem bakteriellen Mutagenitätstest (Ames) nicht mutagen. Pirtobrutinib war in zwei *in vitro* Mikronukleus-Assays mit humanen peripheren Blutlymphozyten aneugen. Pirtobrutinib zeigte keine Wirkung in einem *in vivo* Mikronukleus-Assay im Knochenmark von Ratten bei Dosen von bis zu 2 000 mg/kg (Einzeldosis), was einer ungefähr 11-fach höheren Exposition entspricht (unter Berücksichtigung des ungebundenen C_{max}-Werts bei weiblichen Tieren) als die Exposition beim Menschen bei 200 mg.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Pirtobrutinib durchgeführt.

Embryotoxizität/ Teratogenität

In Reproduktionsstudien an Tieren führte die Verabreichung von Pirtobrutinib an trächtigen Ratten während der Organogenese zu verringertem fötalen Gewicht, zu embryofötaler Sterblichkeit und zu fötalen Missbildungen bei maternaler Exposition, die dem 3,0-fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Dosis von 200 mg, basierend auf der AUC, entsprach.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Pirtobrutinib durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von bis zu 3-monatiger Dauer hatte Pirtobrutinib bei der empfohlenen Dosis von 200 mg, basierend auf der AUC, keine Wirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beim 0,69-fachen bzw. 0,42-fachen der humanen Exposition bei Ratten und Hunden. Pirtobrutinib hatte beim 4,0-fachen bzw. 0,42-fachen der humanen Exposition bei Ratten bzw. Hunden keine Wirkung auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern**

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid-Hydrat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Aluminiumfolie versiegelte Polyvinylchlorid/Polychlorotrifluorethylen-Blisterpäckungen in Packungen mit 28, 30, 56, 60, 84 oder 168 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Jaypirca 100 mg, 28 Filmtabletten:
EU/1/23/1738/004

Jaypirca 100 mg, 56 Filmtabletten:
EU/1/23/1738/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Jaypirca® 100 mg Filmtabletten



11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2–4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt