

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten
Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg pirtobrutinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg pirtobrutinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten

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

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De aanbevolen dosering is 200 mg pirtobrutinib eenmaal daags.

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

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

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

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

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

Gemiste dosis

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Jaypirca is bestemd voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

Hemorragie

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

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

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

Cytopenieën

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

Atriumfibrilleren / -flutter

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

Tweede primaire maligniteiten

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

Tumorlyssyndroom

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

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pirtobrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, UGT1A8 en UGT1A9.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van pirtobrutinib

CYP3A-remmers

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

CYP3A-inductoren

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

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die protonpompremmers zijn

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

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

CYP2C8-substraten

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

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

BCRP-substraten

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

P-gp-substraten

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

CYP2C19-substraten

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

CYP3A-substraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/ Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

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

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

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

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

Tabel met lijst van bijwerkingen

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

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

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

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

^b Omvat meerdere termen van bijwerkingen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Pirtobrutinib is een reversibel, niet-covalente remmer van BTK. BTK is een signaaleiwit van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen leidt BTK-signalering tot activering van routes die nodig zijn voor proliferatie, transport, chemotaxis en hechting van B-cellen.

Pirtobrutinib bindt zich aan wildtype-BTK evenals aan BTK met C481-mutaties, wat leidt tot remming van de BTK-kinase-activiteit.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Voorwaardelijke toelating

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Bij de aanbevolen dosering bereikte pirtobrutinib farmacokinetische blootstellingen die hoger kunnen zijn dan de BTK IC_{96} bij dalwaarde en daarmee tonische BTK-remming geven gedurende de eenmaal daags doseringsperiode, ongeacht de intrinsieke mate van BTK-omzetting.

Absorptie

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

Effect van voedsel

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Pirtobrutinib remt UGT1A1 *in vitro* minimaal, met een $IC_{50} = 18 \mu$ M.

Gelijktijdige toediening met transportersubstraten/-remmers

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

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgewicht

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

Nierfunctiestoornis

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

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

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met pirtobrutinib.

Embryotoxiciteit/teratogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromelloseacetaatsuccinaat
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearaat
Colloïdaal silica, gehydrateerd

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide
Triacetine
Indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Jaypirca 50 mg filmomhulde tabletten

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

Jaypirca 100 mg filmomhulde tabletten

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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