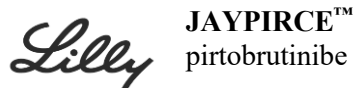


JAYPIRCE®

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
50 mg e 100 mg

CDS29FEV24



APRESENTAÇÕES

JAYPIRCE é apresentado na forma de comprimido revestido com 50 mg de pirtobrutinibe, em embalagem contendo 30 comprimidos, e na forma de comprimido revestido com 100 mg de pirtobrutinibe, em embalagem contendo 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe.

Excipientes: croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

JAYPIRCE em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário que tenham sido previamente tratados com pelo menos duas linhas de terapia sistêmica, incluindo um inibidor covalente de BTK.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de JAYPIRCE foi avaliada em pacientes adultos com LCM em um estudo clínico global multicêntrico, aberto, multicoorte e de braço único de JAYPIRCE como monoterapia intitulado “*A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)*” (BRUIN, NCT03740529). A data de corte de dados destes resultados é 31 de janeiro de 2022. BRUIN recrutou um total de 725 pacientes, incluindo 164 pacientes com LCM, 92,1% dos pacientes receberam pelo menos uma dose diária de JAYPIRCE 200 mg por via oral. O tratamento foi continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A avaliação da eficácia foi baseada em 90 pacientes com LCM tratados com JAYPIRCE e previamente tratados com um inibidor de BTK. As características do período basal incluíram idade mediana de 70,0 anos (intervalo: 46 a 87 anos); 80,0% homens; 84,4% brancos, 6,7% asiáticos, 1,1% negros ou afro-americanos e 7,8% outros; e o status de desempenho segundo a escala do ECOG (*Eastern Cooperative Oncologic Group*) foi de 0 ou 1 (98,9%). A pontuação segundo o índice de prognóstico internacional de linfoma de células do manto simplificado (sMIPI) foi baixa em 22,2%, intermediária em 55,6% e alta em 22,2% dos pacientes. Os pacientes tinham recebido uma mediana de 3 linhas de tratamento prévio (intervalo: 1 a 8), 100% receberam 1 ou mais linhas anteriores de um inibidor de BTK, 95,6% receberam terapia anti-CD20 anterior, 87,8% receberam quimioterapia prévia, 21,1% receberam transplante de células-tronco previamente, 21,1% receberam um imunomodulador anterior, 15,6% receberam um inibidor de BCL2 anterior, 4,4% receberam terapia CAR-T anterior e 3,3% receberam um inibidor de PI3K anterior. 82% dos pacientes descontinuaram um inibidor de BTK anterior devido a progressão da doença, 13% descontinuaram por toxicidade, 4% descontinuaram por outros motivos. No período basal, 26,7% tinham volume tumoral ≥ 5 cm, 38,9% tinham doença extranodal, 51,1% tinham envolvimento da medula óssea, 76,7% eram Ann Arbor estágio IV, 77,8% tinham histologia clássica ou leucêmica sendo 13,3% com histologia pleomórfica e 8,9% com histologia blastóide do LCM.

A eficácia do JAYPIRCE foi baseada na resposta avaliada por um Comitê de Revisão Independente (IRC) usando o sistema de estadiamento Lugano 2014 para linfoma maligno. O desfecho primário foi a

taxa de resposta global (ORR). O tempo mediano para resposta foi de 1,8 meses (intervalo: 1,0 a 7,5 meses). O tempo médio de acompanhamento para os respondedores foi de 12,5 meses (intervalo: 2,8 a 28,3 meses). Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia por IRC em pacientes com LCM^a previamente tratados com um inibidor de BTK

Desfecho	Estudo BRUIN (N=90)
ORR (%)	57,8
IC de 95% (%)	46,9, 68,1
RC (%)	20,0
RP (%)	37,8
DdR	
Mediana da DdR em meses (IC 95%)	21,6 (7,5, NE)
% de DdR, >12 meses (IC 95%)	57,1 (39,3, 71,5)

IC, intervalo de confiança; RC, resposta completa; DdR, duração da resposta; IRC, Comitê de Revisão Independente; NE, não estimável, ORR, taxa de resposta global; RP, resposta parcial.

^a Os pacientes tinham diagnóstico confirmado de LCM com base em laudo de patologia local obtido no momento da triagem e sem envolvimento ativo do SNC; foram tratados com um regime prévio contendo inibidor de BTK; tinham pelo menos 1 local de doença avaliável radiograficamente conforme determinado pelo investigador, definido como linfonodo LDi > 1,5 cm, ou local extranodal LDi > 1,0 cm por TC; e receberam uma ou mais doses de JAYPIRCE.

Linfocitose:

Após o início de JAYPIRCE, um aumento temporário na contagem de linfócitos (definido como contagem absoluta de linfócitos (CAL) aumentada em $\geq 50\%$ em relação ao período basal e uma avaliação após o período basal $\geq 5 \times 10^9/\mu\text{L}$) ocorreu em 32,5% dos pacientes no BRUIN.

A mediana do tempo para o início da linfocitose foi de 1,1 semanas e a mediana da duração foi de 10,1 semanas.

A indicação de JAYPIRCE (pirtobrutinibe) no tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que tenham sido previamente tratados com um inibidor covalente de BTK, foi aprovada sob a vigência da RESOLUÇÃO - RDC Nº 205, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2017, que prevê o procedimento especial para registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras. A manutenção do registro do medicamento JAYPIRCE (pirtobrutinibe) para esta indicação pode depender de verificação e descrição do benefício clínico em ensaio confirmatório.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

JAYPIRCE é um medicamento sintético inibidor reversível não covalente da tirosina quinase de Bruton (BTK). A BTK é uma proteína de sinalização das vias do receptor de antígeno de célula B e receptor de citocina. Nas células B, a sinalização BTK resulta na ativação de vias necessárias para a proliferação, tráfego, quimiotaxia e adesão das células B. JAYPIRCE se liga ao BTK selvagem e ao BTK que abriga mutações em C481, levando à inibição da atividade da BTK quinase. Em estudos não clínicos, JAYPIRCE inibiu a expressão de CD69 de células B mediada por BTK e inibiu a proliferação de células B malignas. JAYPIRCE mostrou inibição do crescimento tumoral dependente da dose e induziu regressão tumoral em modelos de xenoinxerto de camundongos com BTK selvagem e BTK com mutações em C481S.

Propriedades farmacodinâmicas

Na dose recomendada de 200 mg uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas mínima de pirtobrutinibe não ligado excederam o BTK IC96 *in vitro*. Portanto, a ocupação de BTK é mantida durante todo o intervalo de dosagem, independentemente da taxa intrínseca de renovação de BTK.

Eletrofisiologia cardíaca: o efeito de uma dose única de 900 mg de JAYPIRCE no intervalo QTc foi avaliado em um estudo com placebo e controles positivos em 30 indivíduos saudáveis. A dose selecionada é equivalente a aproximadamente 2 vezes maior do que as concentrações alcançadas no estado estacionário na dose recomendada de 200 mg uma vez ao dia. JAYPIRCE não teve efeito clinicamente significativo na alteração do intervalo QTcF (isto é, >10 ms), e não houve relação entre a exposição ao JAYPIRCE e a alteração no intervalo QTc.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a biodisponibilidade absoluta de pirtobrutinibe após uma dose oral única de 200 mg em indivíduos saudáveis foi de 85,5%. O tempo mediano para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) é de aproximadamente 2 horas em pacientes com câncer e indivíduos saudáveis. Não há dependência do pH para absorção.

A AUC e C_{max} médias (coeficiente de variação) no estado estacionário foram 91300 h*ng/mL (41%) e 6460 ng/mL (26%), respectivamente, na dose diária recomendada de 200 mg em pacientes com câncer. Tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com câncer, os aumentos da AUC foram aproximadamente proporcionais à dose, e o estado estacionário foi alcançado em 5 dias após a administração de uma única dose diária. Em pacientes, a média (coeficiente de variação) da razão de acumulação após a administração de 200 mg uma vez ao dia foi de 1,63 (26,7%) com base na AUC.

Efeito de alimentos

Uma refeição com alto teor de gordura e alto teor calórico administrada a indivíduos saudáveis diminuiu a C_{max} de pirtobrutinibe em 23% e atrasou o T_{max} em 1 hora. Não houve efeito na AUC de pirtobrutinibe. JAYPIRCE pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: o volume de distribuição central aparente médio de pirtobrutinibe é de 32,8 L em pacientes com câncer. A ligação às proteínas plasmáticas é de 96% e foi independente da concentração entre 0,5 e 50 μ M. No plasma de indivíduos saudáveis e indivíduos com insuficiência renal grave, a ligação às proteínas foi de 96%. A proporção média de sangue para plasma é de 0,79.

Metabolismo: pirtobrutinibe é metabolizado em vários metabólitos inativos pela CYP3A4, UGT1A8 e UGT1A9. Não houve impacto clinicamente significativo da modulação da CYP3A nas exposições ao pirtobrutinibe em indivíduos saudáveis.

Eliminação: o clearance aparente médio de pirtobrutinibe é de 2,02 L/h com meia-vida efetiva de aproximadamente 19 horas. O metabolismo hepático é a principal via de clearance de pirtobrutinibe. Após uma dose única radiomarcada de 200 mg de pirtobrutinibe em indivíduos saudáveis, 37% da dose foi recuperada nas fezes (18% inalterada) e 57% na urina (10% inalterada).

Populações Especiais: com base em uma análise de farmacocinética populacional em pacientes com câncer, a idade (intervalo de 27 a 95 anos), sexo (394 homens e 201 mulheres) e peso corporal (intervalo de 35,7 a 152,5 kg) não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição ao JAYPIRCE.

Insuficiência hepática: após uma dose oral única de 200 mg, a exposição sistêmica (AUC_{0-t} e AUC_{0-inf}) de pirtobrutinibe foi semelhante entre indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e função hepática normal; e foi aproximadamente 15% e 21% menor em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. A função hepática não tem efeito sobre o C_{max} de pirtobrutinibe. A insuficiência hepática não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao pirtobrutinibe e não foram identificadas preocupações de segurança com a administração de doses únicas de 200 mg de JAYPIRCE a indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave.

Insuficiência renal: após uma dose oral única de 200 mg, a AUC de pirtobrutinibe em indivíduos com insuficiência renal grave (eGFR 15-29 mL/min) aumentou 62%, e a AUC média não ligada aumentou 68% em comparação com indivíduos saudáveis com função renal normal. Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de pirtobrutinibe em indivíduos com insuficiência renal leve (eGFR 60-89 mL/min) ou moderada (eGFR 30-59 mL/min). O efeito da insuficiência renal que requer diálise na farmacocinética de pirtobrutinibe é desconhecido. Reduzir dosagem de JAYPIRCE em

pacientes com insuficiência renal grave (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Nenhum ajuste de dose de JAYPIRCE é recomendado em pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60-89 mL/min) ou moderada (eGFR 30-59 mL/min).

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese: não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com JAYPIRCE.

Mutagênese: JAYPIRCE não foi mutagênico em um ensaio de mutagenicidade bacteriana (Ames). JAYPIRCE foi aneugênico em ensaios de micronúcleo in vitro usando linfócitos de sangue periférico humano. JAYPIRCE não teve efeito em um ensaio de micronúcleo de medula óssea de rato in vivo em doses de até 2000 mg/kg, que é aproximadamente 12 vezes maior exposição (C_{max} não ligada) do que a exposição humana a 200 mg.

Toxicologia reprodutiva: em estudos de reprodução animal, a administração de JAYPIRCE a ratas grávidas durante a organogênese resultou em diminuição do peso fetal, mortalidade embriofetal e malformações fetais em exposições maternas (AUC) comparáveis àquelas em pacientes com a dose recomendada de 200 mg. Em estudos de toxicidade de dose repetida de até 3 meses de duração, JAYPIRCE não teve efeito nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de JAYPIRCE na fertilidade.

Toxicidade de doses repetidas: foram realizados estudos de dose repetida em ratos e cães para caracterizar a toxicidade. Efeitos importantes em ambos, ratos e cachorros, consistiram em diminuição do tamanho, peso ou celularidade dos órgãos linfoides e diminuição dos linfócitos B e outros marcadores da função do sistema imunológico. Lesões da córnea mínimas a leves foram observadas apenas em cachorros. Necrose vascular leve a moderada e inflamação vascular/perivascular em vasos sanguíneos pulmonares maiores foram observados apenas em ratos. Estes efeitos ocorreram em níveis de exposição clinicamente relevantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

JAYPIRCE é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a pirtobrutinibe ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções: infecções graves, incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes tratados com JAYPIRCE. As infecções de Grau ≥ 3 relatadas com mais frequência foram pneumonia, pneumonia por COVID-19, COVID-19, sepse e infecção do trato urinário. A infecção mais comum de Grau 3 ou superior foi pneumonia. Considerar profilaxia em pacientes com risco aumentado para infecções oportunistas. Monitore e avalie os pacientes em busca de febre ou outros sinais e sintomas de infecção e trate adequadamente. Com base no grau da infecção e se esta ocorre com neutropenia, pode ser necessária modificação de dose (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Hemorragia: eventos de sangramento, incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes tratados com JAYPIRCE, com e sem trombocitopenia. Foram observados eventos de sangramento maiores de Grau 3 ou superior, incluindo hemorragia gastrointestinal e intracraniana em 2,2% dos pacientes. Eventos hemorrágicos de qualquer grau, incluindo contusão, petéquia, epistaxe e hematúria ocorreram em 34,3% dos pacientes. Ocorreram eventos hemorrágicos em pacientes com e sem terapia antiplaquetária ou anticoagulação concomitante. A administração concomitante de JAYPIRCE com medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes pode aumentar o risco de hemorragia. Considerar os riscos e benefícios de terapia antiplaquetária ou anticoagulante quando administradas concomitantemente a JAYPIRCE. O uso de JAYPIRCE com varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não foi estudado. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de sangramento. Considerar o benefício-risco de suspender JAYPIRCE por 3 a 5 dias antes e após cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e do risco de sangramento. Com base no grau do evento de sangramento e se este ocorre com

trombocitopenia, pode ser necessária modificação de dose (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Citopenias: citopenias de Grau 3 ou 4, incluindo neutropenia (19,7%), anemia (7,9%) e trombocitopenia (6,6%), ocorreram em pacientes tratados com JAYPIRCE. Monitorar hemogramas completos durante o tratamento. Com base no grau da citopenia, pode ser necessária a interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento conforme necessário (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Fibrilação/flutter atrial: fibrilação atrial e flutter atrial foram observados em 2,6% dos pacientes tratados com JAYPIRCE, muitos com histórico de fibrilação atrial e/ou múltiplas comorbidades cardiovasculares. Eventos de grau 3 ou superior foram relatados em 1,0% dos pacientes tratados com JAYPIRCE. Monitorar quanto aos sinais e sintomas de fibrilação atrial e flutter atrial e obter um ECG conforme medicamento indicado. Com base no grau da fibrilação atrial ou flutter atrial, pode ser necessária a interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Segundas neoplasias primárias: as segundas neoplasias primárias ocorreram em 6,6% pacientes (n=725) tratados com JAYPIRCE, sendo os tipos mais frequentes os cânceres de pele não melanoma. Monitorar os pacientes quanto ao aparecimento de câncer de pele e aconselhar proteção contra a exposição ao sol.

Gravidez: JAYPIRCE não deve ser usado durante a gravidez, e mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com JAYPIRCE. O teste de gravidez é recomendado para mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar a terapia com JAYPIRCE. Não existem dados disponíveis sobre o uso de JAYPIRCE em mulheres grávidas para avaliar o risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Com base nos resultados de estudos em animais, JAYPIRCE pode causar danos ao feto quando administrado a uma gestante. Em estudos de reprodução em animal, a administração de JAYPIRCE a ratas prenhes durante a organogênese resultou em diminuição do peso fetal, mortalidade embriofetal e malformações fetais em exposições maternas (AUC) comparáveis às de pacientes com a dose recomendada de 200 mg (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). **Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Lactação: não existem dados sobre a presença de JAYPIRCE no leite humano, os efeitos de JAYPIRCE no lactente ou os efeitos de JAYPIRCE na produção de leite. Aconselhar a lactante a descontinuar a amamentação durante o tratamento com JAYPIRCE e por 1 semana após a última dose de JAYPIRCE. **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

Fertilidade: aconselhar as mulheres com potencial reprodutivo a usar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de JAYPIRCE (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). JAYPIRCE não é recomendado a mulheres férteis que não usam métodos contraceptivos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: JAYPIRCE tem pouca ou nenhuma influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, fadiga e tontura foram relatadas em alguns pacientes tomando JAYPIRCE, e os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Atenção: contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém o corante azul de indigotina 132 laca de alumínio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de JAYPIRCE afetar outros medicamentos

Substratos sensíveis à CYP2C8: JAYPIRCE aumentou a AUC e a C_{max} da repaglinida (um substrato da CYP2C8) em 130% e 98%, respectivamente. Ter cautela ao administrar JAYPIRCE concomitantemente a substratos sensíveis à CYP2C8.

Substratos sensíveis à CYP2C19: JAYPIRCE aumentou a AUC e a C_{max} de omeprazol (substrato sensível à CYP2C19) em 56% e 49%, respectivamente. Ter cautela ao administrar JAYPIRCE concomitantemente a substratos da CYP2C19 de índice terapêutico estreito.

Substratos sensíveis à CYP3A: JAYPIRCE aumentou a AUC e C_{max} do midazolam administrado por via oral (substrato sensível à CYP3A) em 70% e 58%, respectivamente. JAYPIRCE não teve um efeito clinicamente significativo na exposição do midazolam administrado por via intravenosa. Ter cautela ao administrar JAYPIRCE concomitantemente a substratos da CYP3A de índice terapêutico estreito.

Substratos sensíveis à P-gp: JAYPIRCE aumentou a AUC e C_{max} da digoxina (um substrato sensível à P-gp) em 35% e 55%, respectivamente. Ter cautela ao administrar JAYPIRCE concomitantemente a substratos sensíveis à P-gp.

Substratos sensíveis à BCRP: JAYPIRCE aumentou a AUC e C_{max} da rosuvastatina (um substrato sensível à BCRP) em 140% e 146%, respectivamente. Ter cautela ao administrar JAYPIRCE concomitantemente a substratos sensíveis à BCRP.

Efeito de outros medicamentos em JAYPIRCE

Inibidores da CYP3A: a coadministração de doses múltiplas de um forte inibidor da CYP3A, itraconazol, com uma dose oral de 200 mg de JAYPIRCE aumentou a AUC_{0-inf} de JAYPIRCE em 49% e não teve efeito na C_{max} . As análises da exposição-resposta indicam que a segurança não é afetada por um aumento de 2 vezes nas concentrações plasmáticas de JAYPIRCE em pacientes que recebem uma dose inicial de 200 mg uma vez ao dia. O uso concomitante de fortes inibidores da CYP3A durante o tratamento com JAYPIRCE deve ser evitado. Se o uso concomitante de inibidores fortes da CYP3A for inevitável, a dose de JAYPIRCE deve ser reduzida (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Indutores da CYP3A: a coadministração de doses múltiplas do forte indutor da CYP3A, rifampicina, com uma dose oral de 200 mg de JAYPIRCE reduziu a AUC_{0-inf} em aproximadamente 71% e a C_{max} em aproximadamente 42%. As análises exposição-resposta indicam que a eficácia não é afetada por uma redução de 4 vezes nas concentrações plasmáticas de JAYPIRCE para pacientes que recebem uma dose inicial de 200 mg uma vez ao dia. O uso concomitante de indutores fortes ou moderados da CYP3A durante o tratamento com JAYPIRCE deve ser evitado. Se o uso concomitante de indutores fortes ou moderados da CYP3A for inevitável, a dose de JAYPIRCE deve ser aumentada (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Agentes redutores de ácido gástrico: a coadministração de um inibidor da bomba de prótons, omeprazol, com uma dose oral de 200 mg de JAYPIRCE aumentou ligeiramente a exposição global média ao JAYPIRCE em aproximadamente 9% a 11%; no entanto, isso não foi considerado clinicamente relevante. O aumento do pH gástrico pela administração de 40 mg de omeprazol uma vez ao dia não teve efeito na absorção de JAYPIRCE em comparação com JAYPIRCE administrado isoladamente. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário para inibidores da bomba de prótons.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). O prazo de validade do medicamento nestas condições de armazenagem é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Comprimido revestido de 50 mg: comprimido azul, triangular, gravado com “Lilly 50” de um lado e “6902” do outro lado.

Comprimido revestido de 100 mg: comprimido azul, redondo, gravado com “Lilly 100” de um lado e “7026” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia: a dose recomendada de JAYPIRCE é 200 mg uma vez ao dia, por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

JAYPIRCE pode ser administrado com ou sem alimentos.

Os pacientes devem administrar a dose aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Em caso de vômito ou esquecimento de uma dose de JAYPIRCE por mais de 12 horas, instruir o paciente a administrar a próxima dose no horário programado; uma dose adicional não deve ser administrada.

JAYPIRCE é um inibidor da P-gp, um inibidor moderado da CYP2C8 e BCRP, e um inibidor fraco da CYP2C19 e CYP3A. O uso concomitante de JAYPIRCE com substratos sensíveis à P-gp (digoxina), CYP2C8 (repaglinida), BCRP (rosuvastatina), CYP2C19 ou CYP3A aumentou suas concentrações plasmáticas, o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas a esses substratos para medicamentos sensíveis a alterações mínimas na concentração. Siga as recomendações para substratos sensíveis à CYP2C8, CYP2C19, CYP3A, P-gp ou BCRP fornecidas nas bulas aprovadas desses medicamentos.

Evitar o uso concomitante de indutores fortes ou moderados da CYP3A com JAYPIRCE (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Se o uso concomitante com indutores fortes ou moderados da CYP3A for inevitável e a dosagem atual de JAYPIRCE for de 200 mg uma vez ao dia, aumentar a dose para 300 mg. Se a dosagem atual for 50 mg ou 100 mg uma vez ao dia, aumentar a dose em 50 mg.

Modificações de dose

A Tabela 2 fornece orientação para modificação de dose devido a reações adversas.

Tabela 2: Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Reações Adversas	Ocorrências Exigindo Modificação da Dose	Modificação (Dose inicial: 200 mg uma vez ao dia)
• Toxicidade não hematológica Grau 3 ou maior • Contagem absoluta de neutrófilos < 1 a $0,5 \times 10^9/L$ com febre e/ou infecção • Contagem absoluta de neutrófilos < $0,5 \times 10^9/L$ com duração	Primeira	Suspender JAYPIRCE até a recuperação para Grau 1 ou período basal. Retomar na dose original de 200 mg uma vez ao dia ^a .
	Segunda	Suspender JAYPIRCE até a recuperação para Grau 1 ou período basal. Retomar com dose reduzida de 100 mg uma vez ao dia.
	Terceira	Suspender JAYPIRCE até a recuperação para Grau 1 ou período basal. Retomar com dose reduzida de 50 mg uma vez ao dia.

Reações Adversas	Ocorrências Exigindo Modificação da Dose	Modificação (Dose inicial: 200 mg uma vez ao dia)
de 7 dias ou mais • Contagem de plaquetas < 50 a 25 x 10 ⁹ /L com sangramento • Contagem de plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L	Quarta	Descontinuar JAYPIRCE.

A modificação da dose não é recomendada para linfocitose assintomática. Aumento assintomático da lipase pode não justificar necessariamente a modificação da dose.

^a Avaliar o risco-benefício antes de retomar o tratamento na mesma dose para toxicidade não-hematológica Grau 4.

Populações especiais

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de JAYPIRCE em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Uso geriátrico: dos 725 pacientes que receberam JAYPIRCE no estudo BRUIN, 65,0% dos pacientes tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 24,4% tinham 75 anos de idade ou mais. No geral não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais novos e mais velhos.

Insuficiência renal: para pacientes com insuficiência renal grave (eGFR 15-29 mL/min), reduzir a dose de JAYPIRCE para 100 mg uma vez ao dia se a dose atual for de 200 mg uma vez ao dia, caso contrário, reduza a dose em 50 mg. Se a dosagem atual for de 50 mg uma vez ao dia, descontinuar JAYPIRCE (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Nenhum ajuste de dose de JAYPIRCE é recomendado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (eGFR 30-89 mL/min).

Insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose de JAYPIRCE é recomendado em pacientes com insuficiência hepática leve [bilirrubina total ≤ limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) > LSN ou bilirrubina total > 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST], insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 × LSN e qualquer AST) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3 × LSN e qualquer AST).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados do estudo clínico

No conjunto de análise de segurança de monoterapia global (n = 725), as reações adversas mais comuns que ocorreram em ≥ 15% dos pacientes que receberam JAYPIRCE foram fadiga (26,3%), diarreia (22,1%) e contusão (19,0%).

Os eventos de citopenia (especificamente, neutropenia, eritropenia e trombocitopenia) foram considerados eventos adversos de interesse especial, e as citopenias mais comuns no conjunto de análise de segurança de monoterapia global (n = 725) foram neutropenia (22,8%), seguida de anemia (14,1%) e trombocitopenia (13,0%).

Reações adversas graves foram relatadas em 255 pacientes (35,2%), e os eventos adversos graves considerados relacionados ao JAYPIRCE ocorreram em 41 pacientes (5,7%). As reações adversas graves mais frequentes que ocorreram em > 1% dos pacientes foram pneumonia (4,7%), anemia (1,7%) e pirexia (1,5%).

Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 45 pacientes (6,2%), redução da dose em 37 pacientes (5,1%) e interrupção da dose em 252 pacientes (34,8%).

A Tabela 3 mostra a frequência e gravidade das reações adversas ao medicamento associadas ao JAYPIRCE usado em monoterapia para o tratamento de malignidades de células B a partir dos dados do estudo clínico. As reações adversas ao medicamento listadas na tabela a seguir são apresentadas por

classe de órgão de sistema (SOC) e categorias de frequência, definida usando a convenção a seguir: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), ou desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis), e foram reportadas com JAYPIRCE no estudo clínico de Fase 1/2 (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Tabela 3: Reações adversas ao medicamento em pacientes com malignidades de células B tratados com JAYPIRCE em monoterapia (BRUIN)

Classe de Sistemas e Órgãos (MedDRA)	Evento	Categoria de Frequência^a (Todos os graus) N = 725	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^b$ (%)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia ^c	Muito comum	22,8	19,7
	Anemia ^c	Muito comum	14,1	7,9
	Trombocitopenia ^c	Muito comum	13,0	6,6
	Linfocitose ^c	Comum	4,8	3,0
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	22,1	0,8
	Constipação	Muito comum	12,8	0,3
	Náusea	Muito comum	14,9	0,1
	Dor abdominal	Muito comum	11,0	0,8
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga	Muito comum	26,3	1,7
	Edema	Muito comum	11,4	0,1
	Pirexia	Muito comum	12,0	0,8
Infecções e infestações	Pneumonia	Comum	8,7	4,8
	Infecção do trato respiratório superior	Comum	8,3	0
	Infecção do trato urinário	Comum	8,0	1,4
Lesões, intoxicações e complicações do procedimento	Contusão	Muito comum	19,0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum	13,0	0,4
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum	12,1	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe	Comum	3,7	0,1
	Dispneia	Muito comum	13,7	1,0
	Tosse	Muito comum	14,8	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^c	Muito comum	12,3	0,4
	Petéquia	Comum	4,0	0
Distúrbios vasculares	Hematoma	Comum	2,1	0,1

^a Muito comum = $\geq 1/10$; Comum = $\geq 1/100$ e $< 1/10$.

^b Atribuição de grau de gravidade com base nos Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer dos EUA para Eventos Adversos (NCI CTCAE) Versão 5.0.

^c Termo consolidado.

Na população de segurança do linfoma de células do manto (n=128), as reações adversas mais comuns ($\geq 15\%$), excluindo termos laboratoriais, foram fadiga, dor musculoesquelética, diarreia, edema, dispneia, pneumonia e equimose. As reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ da população de segurança com linfoma de células do manto incluem alterações na visão (6,3%), alterações na

memória (7%), dor de cabeça (5,5%), infecção do trato urinário (5,5%), fibrilação atrial ou flutter (3,9%), infecção por herpes vírus (2,3%), neutropenia febril (1,6%) e síndrome de lise tumoral (0,8%).

Tabela 4: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com LCM que receberam JAYPIRCE

	JAYPIRCE 200 mg uma vez ao dia	
	N = 128	
Reações Adversas^a	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios gerais		
Fadiga	29	1,6
Edema	18	0,8
Pirexia	13	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética	27	3,9
Artrite ou artralgia	12	0,8
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	19	-
Constipação	13	-
Dor abdominal	11	0,8
Náusea	11	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Dispneia	17	2,3
Tosse	14	-
Lesão		
Equimose	16	-
Infecções		
Pneumonia	16 ^b	14
Infecções do trato respiratório superior	10	0,8
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica	14	0,8
Tontura	10	-
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	14	-
Distúrbios vasculares		
Hemorragia	11 ^c	3,1

^a Cada termo listado inclui outros termos relacionados.

^b Inclui 1 fatalidade de pneumonia por COVID-19.

^c Inclui 1 fatalidade por hemorragia.

Tabela 5: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 10\%$) que pioraram desde o período basal em pacientes com LCM que receberam JAYPIRCE

Anormalidade Laboratorial	JAYPIRCE^a 200 mg uma vez ao dia	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Hemoglobina diminuída	42	9
Contagem de plaquetas diminuída	39	14
Contagem de neutrófilos diminuída	36	16
Contagem de linfócitos diminuída	32	15
Química		

Anormalidade Laboratorial	JAYPIRCE ^a 200 mg uma vez ao dia	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Creatinina aumentada	30	1,6
Cálcio diminuído	19	1,6
AST aumentada	17	1,6
Potássio diminuído	13	1,6
Sódio diminuído	13	-
Lipase aumentada	12	4,4
Fosfatase alcalina aumentada	11	-
ALT aumentada	11	1,6
Potássio aumentado	11	0,8

^a O denominador usado para calcular a taxa variou de 90 a 127 baseado no número de pacientes com o valor inicial e pelo menos uma valor pós-tratamento.

As anormalidades laboratoriais de grau 4 que ocorreram em > 5% dos pacientes incluíram diminuição de neutrófilos (10%), diminuição de plaquetas (7%) e diminuição de linfócitos (6%).

Linfocitose: após o início de JAYPIRCE, ocorreu um aumento temporário nas contagens de linfócitos (definido como contagem absoluta de linfócitos aumentada $\geq 50\%$ desde o valor basal e um valor pós-basal $\geq 5.000/\mu\text{L}$) em 34% dos pacientes com linfoma de células do manto no estudo BRUIN. O tempo mediano para o início da linfocitose foi de 1,1 semana, com 75% dos casos ocorrendo entre 2,1 semanas; e a duração mediana foi de 11 semanas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, utilizar terapia de suporte. Não há antídoto conhecido para superdosagem de JAYPIRCE.

A dose planejada mais alta de pirtobrutinibe no estudo BRUIN foi uma dose diária total de 300 mg uma vez ao dia. Em um estudo farmacocinético com participantes saudáveis, uma dose única de 900 mg foi administrada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0203

Produzido por:

Hovione FarmaCiencia S.A. – Loures – Portugal
e

Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/03/2024	0389140/24-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/10/2022	4781771/22-2	Registro de Medicamento Novo	27/11/2023	Inclusão inicial do texto de bula	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe
03/04/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2024	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe