

JAYPIRCE®

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

CDS29FEV24



JAYPIRCE[®]
pirtobrutinibe

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.

VIA 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

Linfoma de Células do Manto

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.

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

JAYPIRCE em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que tenham sido previamente tratados com um inibidor covalente de BTK.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Linfoma de Células do Manto²

A eficácia de pirtobrutinibe foi avaliada em pacientes adultos com LCM em um estudo clínico global multicêntrico, aberto, multicoorte e de braço único de pirtobrutinibe 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, Estudo 18001). 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 pirtobrutinibe 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 pirtobrutinibe 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 pirtobrutinibe, 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 N° 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.

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLC/LLPC)

A eficácia de pirtobrutinibe foi avaliada em pacientes com LLC/LLPC previamente tratados com inibidor de BTK em um estudo clínico global, de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto e controlado por comparador ativo (BRUIN CLL-321, NCT04666038, Estudo 20020). O estudo incluiu 238 pacientes com LLC/LLPC que foram previamente tratados com um inibidor de BTK. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber pirtobrutinibe, administrado por via oral uma vez por dia na dose de 200 mg até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou a escolha do investigador de uma destas terapias:

- Idelalisibe mais rituximabe (IR): idelalisibe 150 mg por via oral, duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com 8 infusões de rituximabe (375 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 do Ciclo 1, seguido de 500 mg/m² a cada 2 semanas por 4 doses e depois a cada 4 semanas por 3 doses), com duração de ciclo de 28 dias.
- Bendamustina mais rituximabe (BR): bendamustina 70 mg/m² por via intravenosa (Dias 1 e 2 de cada ciclo de 28 dias), em combinação com rituximabe (375 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 do Ciclo 1, depois 500 mg/m² no Dia 1 dos ciclos subsequentes), por até 6 ciclos.

A randomização foi estratificada pelo status da deleção no 17p (sim/não) e recebimento de tratamento prévio com venetoclax (sim/não). Do total de 238 pacientes, 119 foram designados para pirtobrutinibe em monoterapia, 82 para IR e 37 para BR. As características basais entre os braços de tratamentos foram semelhantes. No geral, a mediana de idade foi de 67 anos (intervalo: 42 a 90 anos), 70% eram do sexo masculino e 81% eram brancos. O status de desempenho basal segundo a escala do ECOG foi de 0 ou 1 em 93% dos pacientes e 44% dos pacientes tinham doença em estágio Rai III ou IV. Entre os pacientes com testagem central disponível, 57% (101 de 176 pacientes) tinham deleção no 17p e/ou mutação no TP53, 86% (164 de 190 pacientes) tinham IGHV não mutado e 65% (97 de 149) tinham cariótipo complexo. Pacientes com linfoma do sistema nervoso central ativo ou que tenham recebido transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico dentro de 60 dias foram excluídos. Pacientes com doença cardiovascular significativa, sangramento grave, arritmias não controladas ou sintomáticas e pacientes com intervalo QTc prolongado também foram excluídos.

Os pacientes receberam uma mediana de 3 linhas de tratamento prévios (intervalo: 1 a 13), com 57 % tendo recebido pelo menos 3 linhas de tratamento prévios e 50 % tendo recebido tratamento prévio com inibidores de BCL-2. Os inibidores de BTK prévios mais frequentemente utilizados foram ibrutinibe (87%), acalabrutinibe (16%) e zanubrutinibe (7%). 70% dos pacientes descontinuaram o inibidor de BTK mais recente por doença refratária ou progressiva, 14% descontinuaram por toxicidade e 15% descontinuaram por outros motivos.

A eficácia foi baseada na sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada por um Comitê de Revisão Independente (IRC), com um seguimento mediano de 8,3 meses (intervalo de 0,03 a 22,4 meses) para pirtobrutinibe e 6,1 meses (intervalo de 0,03 a 17,7 meses) para o braço de escolha do investigador. O estudo atingiu seu objetivo primário de melhora da PFS. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2. A curva de Kaplan-Meier para PFS é mostrada na Figura 1. Foram observados resultados de eficácia clinicamente significativos a favor de pirtobrutinibe em subgrupos importantes, incluindo pacientes que descontinuaram a terapia prévia com inibidores de BTK devido a intolerância ou progressão e independentemente do número e tipo de terapias anteriores.

Tabela 2: Resultados de Eficácia por IRC em pacientes com LLC/LLPC previamente tratados com um inibidor de BTK – População ITT (Estudo BRUIN CLL-321)

	JAYPIRCE 200 mg uma vez ao dia (N = 119)	Escolha do investigador de idelalisibe mais rituximabe ou bendamustina mais rituximabe (N = 119)
Sobrevida livre de progressão^a		
Número de Eventos, n	45 (37,8%)	50 (42,0%)
Progressão da doença	35 (29,4%)	38 (31,9%)
Mortes	10 (8,4%)	12 (10,1%)
Mediana da PFS (IC de 95%), meses ^b	11,24 (9,46; 11,43)	8,74 (7,20; 10,15)
HR (IC de 95%) ^c	0,58 (0,38; 0,89)	
Valor de p ^d	0,0105	

IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco

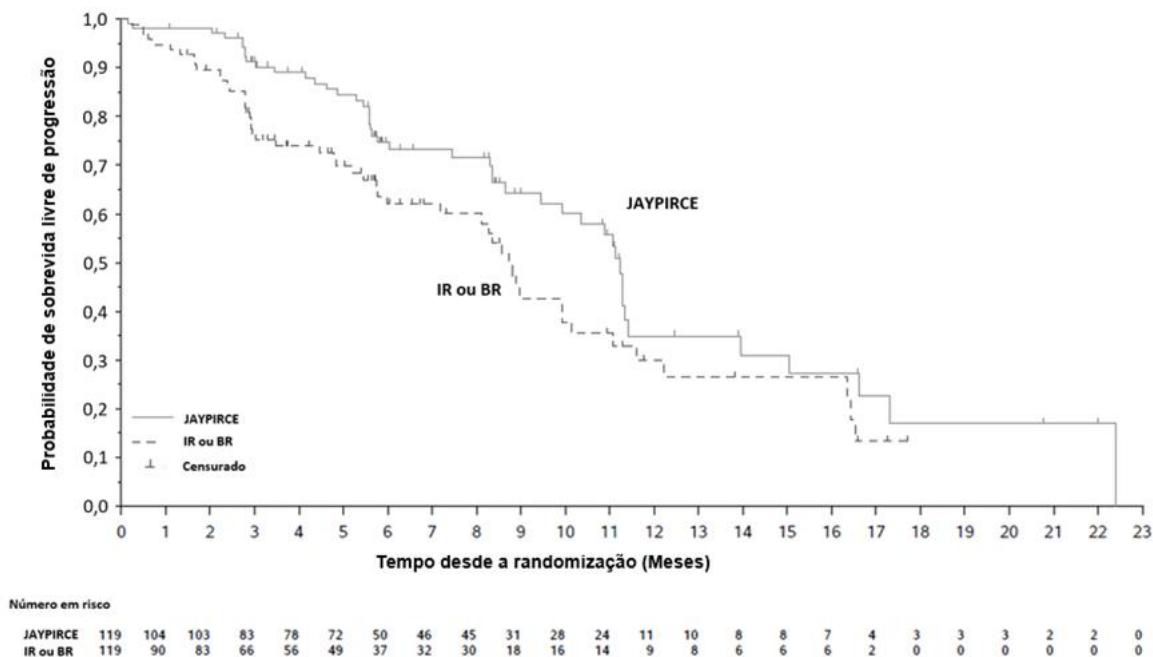
^a A eficácia foi avaliada usando as diretrizes do *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* de 2018

^b Baseada na estimativa de *Kaplan-Meier*.

^c Baseada no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox.

^d Valor de p de 2 lados baseado no teste *log-rank* estratificado com um nível de significância de 2 lados de 0,05.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de PFS avaliada por IRC em pacientes com LLC/LLPC previamente tratados com um inibidor de BTK no estudo BRUIN CLL-321



A mediana da sobrevida global (OS) não foi alcançada na análise interina. Não foi observado prejuízo na OS no braço pirtobrutinibe em comparação ao braço controle (HR = 0,87; IC de 95%: 0,47, 1,60; p = 0,6494).

No estudo clínico de suporte de fase 1/2, global, multicêntrico, aberto, multicoorte e de braço único de pirtobrutinibe como monoterapia (Estudo 18001), a eficácia foi avaliada em 110 pacientes com LLC/LLPC tratados com pirtobrutinibe que tenham sido previamente tratados com dois ou mais regimes anteriores, incluindo um inibidor de BTK e um inibidor de BCL-2. A taxa global de resposta foi de 72,7% (80/110; IC 95%: 63,4, 80,8), a taxa de resposta parcial foi de 72,7% (80/110 pacientes) e a mediana de DdR foi de 12,45 meses (IC 95%: 9,33, 14,69) em um tempo mediano de acompanhamento de 15,74 meses (data de corte do estudo de 08 de fevereiro de 2023) (Mato et al. 2023)¹.

Referências

- 1) MATO, A. R. et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. V. 389, n. 1, p. 33–44, 6 jul. 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2300696.
- 2) WANG, M. et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. V. 41, n. 24, 16 mai. 2023. doi: 10.1200/JCO.23.00562

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

JAYPIRCE (pirtobrutinibe) 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. pirtobrutinibe 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, pirtobrutinibe inibiu a expressão de CD69 de células B mediada por BTK e inibiu a

proliferação de células B malignas. Pirtobrutinibe 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 pirtobrutinibe 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. Pirtobrutinibe não teve efeito clinicamente significativo na alteração do intervalo QTcF (isto é, >10 ms), e não houve relação entre a exposição ao pirtobrutinibe 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 92600 h*ng/mL (39%) e 6500 ng/mL (25%), 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 34,2 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 2,05 L/h com meia-vida efetiva de aproximadamente 19,9 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 22 a 95 anos), sexo (523 homens e 257 mulheres) e peso corporal (intervalo de 35,7 a 152 kg) não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição ao pirtobrutinibe.

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 pirtobrutinibe 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 pirtobrutinibe em pacientes com insuficiência renal grave (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Nenhum ajuste de dose de pirtobrutinibe 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 pirtobrutinibe.

Mutagênese: pirtobrutinibe não foi mutagênico em um ensaio de mutagenicidade bacteriana (Ames). Pirtobrutinibe foi aneugênico em ensaios de micronúcleo in vitro usando linfócitos de sangue periférico humano. Pirtobrutinibe 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 pirtobrutinibe 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, pirtobrutinibe não teve efeito nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de pirtobrutinibe 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 cães, consistiram em diminuição do tamanho, peso ou celularidade dos órgãos linfóides e diminuição dos linfócitos B e outros marcadores da função do sistema imunológico. Lesões da córnea mínimas a leves foram observadas apenas em cães. 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 2,6% dos pacientes. Eventos

hemorrágicos de qualquer grau, incluindo contusão, petéquia, epistaxe e hematúria ocorreram em 33,8% 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 (22,6%), anemia (10,2%) e trombocitopenia (8,5%), 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 3,3% 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 1,6% dos pacientes tratados com JAYPIRCE. Monitorar quanto aos sinais e sintomas de fibrilação atrial e flutter atrial e obter um ECG conforme medicamente 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 8% dos pacientes (n=704) 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.

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

Atenção: contém lactose abaixo de 0,25g por comprimido.

Atenção: contém os corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio e dióxido de titânio.

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 36 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

Modo de usar

JAYPIRCE pode ser administrado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

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

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

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.

Ajustes da dose

A Tabela 3 fornece orientação para modificação de dose devido a reações adversas.

Tabela 3: Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Reações Adversas	Ocorrências Exigindo Modificação da Dose	Modificação (Dose inicial: 200 mg uma vez ao dia)
<ul style="list-style-type: none">• 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 de 7 dias ou mais• Contagem de plaquetas < 50 a $25 \times 10^9/L$ com sangramento• Contagem de plaquetas < $25 \times 10^9/L$	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.
	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 704 pacientes que receberam JAYPIRCE nos estudos clínicos, 66,3% dos pacientes tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 25,7% 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 \leq limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) > LSN ou bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST], insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > $1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina total > $3 \times$ LSN e qualquer AST).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados dos estudos clínicos

As reações adversas são baseadas nos dados integrados de 704 pacientes tratados com uma dose inicial de 200 mg de JAYPIRCE, uma vez ao dia, em monoterapia sem escalonamento de dose subsequente, em um estudo de fase 1/2 (BRUIN) e pacientes tratados com 200 mg de JAYPIRCE, uma vez ao dia, em monoterapia em um estudo de fase 3 (BRUIN CLL-321).

As reações adversas mais comuns que ocorreram em $\geq 15\%$ dos pacientes que receberam JAYPIRCE foram fadiga (25,6%), diarreia (22,7%), anemia (18,5%), erupção cutânea (17,3%), contusão (16,9%), náusea (16,8%) e tosse (15,9%).

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 em pacientes que receberam uma dose inicial de 200 mg sem escalonamento de dose subsequente (n = 704) foram neutropenia (26,4%), seguida de anemia (18,5%) e trombocitopenia (15,2%).

Reações adversas graves foram relatadas em 303 pacientes (43%), e os eventos adversos graves considerados relacionados ao JAYPIRCE ocorreram em 45 pacientes (6,4%). As reações adversas graves mais frequentes que ocorreram em $> 1\%$ dos pacientes foram pneumonia (7,7%), anemia (2,0%), pirexia (1,7%) e dispneia (1,1%).

Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 69 pacientes (9,8%), redução da dose em 39 pacientes (5,5%) e interrupção da dose em 293 pacientes (41,6%).

A Tabela 4 mostra a frequência e gravidade das reações adversas ao medicamento associadas ao JAYPIRCE em monoterapia para o tratamento de malignidades na célula B em um estudo de fase 1/2 (BRUIN) e para o tratamento de LLC/LLPC em um estudo de fase 3 aberto e randomizado (BRUIN CLL-321) (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). 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).

Tabela 4: Reações adversas ao medicamento em pacientes com malignidades nas células B

Classe de Sistemas e Órgãos (MedDRA)	Evento	Categoria de Frequência (Todos os graus) N = 704	Todos os Graus (%) N = 704	Grau $\geq 3^a$ (%) N = 704
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia ^b	Muito comum	26,4	22,6
	Anemia ^b	Muito comum	18,5	10,2
	Trombocitopenia ^b	Muito comum	15,2	8,5
	Linfocitose ^b	Comum	6,3	3,8
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	22,7	1,0
	Náusea	Muito comum	15,8	0,3
	Constipação	Muito comum	11,6	0
	Dor abdominal	Muito comum	10,2	0,9
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga	Muito comum	25,6	1,7
	Edema	Muito comum	10,9	0,3
	Pirexia	Muito comum	14,1	1,0
Infecções e infestações	Pneumonia	Muito comum	12,1	8,4
	Infecção do trato respiratório superior	Comum	8,7	0
	Infecção do trato urinário	Comum	8,7	1,0
Lesões, intoxicações e complicações do procedimento	Contusão	Muito comum	16,9	0,1

Classe de Sistemas e Órgãos (MedDRA)	Evento	Categoria de Frequência (Todos os graus) N = 704	Todos os Graus (%) N = 704	Grau ≥ 3 ^a (%) N = 704
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum	13,8	1,0
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum	11,8	0,7
Distúrbios renais e urinários	Hematúria	Comum	3,6	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe	Comum	4,5	0
	Dispneia	Muito comum	14,9	1,7
	Tosse	Muito comum	15,9	0,1
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^b	Muito comum	17,3	0,9
	Petéquia	Comum	5,3	0
Distúrbios vasculares	Hematoma	Comum	1,7	0,1

^a 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.

^b Termo consolidado.

Linfoma de Células do Manto – Estudo BRUIN

Na população de segurança de linfoma de células do manto (n=128), as reações adversas mais comuns (≥ 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 5: Reações adversas (≥ 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	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética	27	3,9
Artrite ou artralgia	12	0,8
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	19	0
Constipação	13	0
Dor abdominal	11	0,8
Náusea	11	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Dispneia	17	2,3
Tosse	14	0
Lesão		
Equimose	16	0

Infecções		
Pneumonia	16 ^b	14
Infecção do trato respiratório superior	10	0,8
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica	14	0,8
Tontura	10	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	14	0
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 6: 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		
Creatinina aumentada	30	1,6
Cálcio diminuído	19	1,6
AST aumentada	17	1,6
Potássio diminuído	13	1,6
Sódio diminuído	13	0
Lipase aumentada	12	4,4
Fosfatase alcalina aumentada	11	0
ALT aumentada	11	1,6
Potássio aumentado	11	0,8

^a O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 90 a 127 com base no número de pacientes com um valor no período basal e pelo menos um 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.

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células – Estudo BRUIN CLL-321

Na população de segurança de leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (n=116), as reações adversas mais comuns ($\geq 15\%$), excluindo termos laboratoriais, foram pneumonia, fadiga e infecção do trato respiratório superior. Reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ da população de segurança incluem alteração na visão, cefaleia, infecção no trato urinário, infecção por herpes vírus, hipertensão e síndrome da lise tumoral.

Tabela 7: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com LLC/LLPC que receberam JAYPIRCE no estudo BRUIN CLL-321

	JAYPIRCE 200 mg uma vez ao dia	
	N = 116	
Reações Adversas^a	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios gerais		
Fadiga	16	0,9
Edema	11	0
Pirexia	11	0,9
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética	14	0,9
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	14	0
Infecções		
Pneumonia	20 ^b	14
Infecção do trato respiratório superior	15	0
COVID-19	12 ^c	0,9
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	13	0,9

^a Cada termo listado inclui outros termos relacionados.

^b Inclui pneumonia por COVID-19. Inclui 2 fatalidades de pneumonia por COVID-19 e 2 fatalidades de pneumonia.

^c Inclui pneumonia por COVID-19. Inclui duas fatalidades por COVID-19 e 2 fatalidades de pneumonia por COVID-19.

Tabela 8: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 10\%$) que pioraram desde o período basal em pacientes com LLC/LLPC que receberam JAYPIRCE no estudo BRUIN CLL-321

Anormalidade Laboratorial	JAYPIRCE^a 200 mg uma vez ao dia	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Contagem de neutrófilos diminuída	48	23
Hemoglobina diminuída	43	10
Contagem de plaquetas diminuída	27	11
Química		
ALT aumentada	19	0
Creatinina aumentada	18	0
Cálcio diminuído	18	0
Bilirrubina aumentada	16	0,9
Sódio diminuído	16	0

^a O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 113 a 114 no braço JAYPIRCE, com base no número de pacientes com um valor no período basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

As anormalidades laboratoriais grau 4 que ocorreram em $> 5\%$ dos pacientes incluíram contagem de neutrófilos diminuída (9,6%) e contagem de plaquetas diminuída (5,3%).

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	0419028/24-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2024	0419028/24-2	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
21/03/2025	0386748/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2023	1346078/23-1	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	17/03/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe

21/03/2025	0386748/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/04/2024	0553435/24-6	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	17/03/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe
13/11/2025	1496668/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/11/2025	1496668/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/11/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe
16/12/2025	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2025	1538375/25-0	12171 - NOVO – Mudança de prazo de validade e/ou cuidados de conservação decorrente de PGMP	27/11/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg ou 100 mg de pirtobrutinibe