I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jaypirca 50 mg filmtabletta
Jaypirca 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jaypirca 50 mg filmtabletta

50 mg pirtobrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag
38 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

Jaypirca 100 mg filmtabletta

100 mg pirtobrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag
77 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Jaypirca 50 mg filmtabletta

Kék, 9×9 mm méretű, ívelt oldalú háromszög alakú tabletta, az egyik oldalán „Lilly 50”, a másik oldalán „6902” mélynyomású jelöléssel ellátva.

Jaypirca 100 mg filmtabletta

Kék, 10 mm méretű, kerek tabletta, az egyik oldalán „Lilly 100”, a másik oldalán „7026” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Jaypirca monoterápiaként relabáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma (mantle cell lymphoma, MCL) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban Bruton-féle tirozinkináz- (BTK) gátlóval kezeltek.

A Jaypirca monoterápiaként relabáló vagy refrakter krónikus lymphocytás leukaemia (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban BTK-gátlóval kezeltek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Jaypirca-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa 200 mg pirtobrutinib naponta egyszer.

Ha a betegnél az alábbi események valamelyike alakul ki, a Jaypirca adagolását fel kell függeszteni az esemény 1. súlyossági fokra vagy a kiindulási állapotra való visszaállásáig:

- 3. fokú neutropenia lázzal és/vagy infekcióval;
- 7 vagy több napig tartó, 4. fokú neutropenia;
- 3. fokú thrombocytopenia vérzéssel;
- 4. fokú thrombocytopenia;
- 3. vagy 4. fokú nem hematológiai toxicitás.

A tünetmentes lymphocytosis nem tekinthető mellékhatásnak, így azoknak a betegeknek, akiknél ez kialakul, folytatniuk kell a Jaypirca szedését.

A klinikai vizsgálatokban, korlátozott számú betegnél a kialakuló nemkívánatos eseményeket dóziscsökkentéssel kezelték (lásd 5.1 pont).

A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Kihagyott dózis
Ha több mint 12 óra telt el azután, hogy a beteg kihagyott egy dózist, a beteg figyelmét fel kell hívni, hogy a következő dózist az előírt időpontban vegye be; további dózist nem szabad bevennie. Hányás esetén a betegnek nem szabad egy további dózist bevennie, hanem a következő, tervezett dózissal kell a kezelést folytatnia.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás
Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A dialíziskezelésben részesülő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Jaypirca biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A tablettát egészben lenyelve, egy pohár vízzel kell bevenni az egyenletes hatás biztosítása érdekében (a beteg nem rághatja szét, nem zúzhatja össze és nem törheti szét a tablettákat a lenyelés előtt); a gyógyszer étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A betegnek minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell bevennie a dózist.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

A Jaypirca-val kezelt betegeknél súlyos fertőzések – beleértve a halálos kimenetelű eseteket is – fordultak elő. A leggyakrabban jelentett 3. vagy annál súlyosabb fokú fertőzések a pneumonia, a COVID-19-pneunomia, a COVID-19-fertőzés és a sepsis voltak. Meg kell fontolni a profilaktikus antimikrobiális terápiát olyan betegeknél, akiknél fennáll az opportunista fertőzések fokozott kockázata. A fertőzés súlyossági fokától és attól függően, hogy neutropeniával együtt fordul-e elő, az adagolás felfüggesztésére lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Vérzés

A Jaypirca-val kezelt betegeknél vérzéses események – beleértve a halálos kimenetű eseteket is – fordultak elő thrombocytopeniával vagy a nélkül. Súlyos, 3. vagy annál súlyosabb fokú vérzéses eseményeket – beleértve a gastrointestinalis és az intracranialis vérzést is – figyeltek meg. A vérzés jelei és tünetei szempontjából monitorozni kell a betegeket. Azoknál a betegeknél, akik véralvadásgátlót vagy thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszereket kapnak, fokozott lehet a vérzés kockázata. Mérlegelni kell a véralvadásgátló vagy thrombocytaaggregáció-gátló kezelés kockázatait és előnyeit, ha azokat Jaypirca-val együtt adják, és fontolóra kell venni a további monitorozást a vérzés jelei szempontjából. A Jaypirca együttes alkalmazását warfarinnal vagy más K-vitamin-antagonistákkal nem vizsgálták.
A 3. vagy 4. fokú vérzéses események esetén az adagolás felfüggesztésére lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Mérlegelni kell a Jaypirca-kezelés műtét előtti és utáni 3–5 napban történő felfüggesztésének előnyeit és kockázatait, a műtét típusától és a vérzés kockázatától függően.

Cytopeniák

A Jaypirca-val kezelt betegeknél 3. vagy 4. fokú cytopenia – beleértve a neutropeniát, az anaemiát és a thrombocytopeniát is – fordult elő. Ha orvosi szempontból indokolt, a kezelés alatt a betegeknél monitorozni kell a teljes vérképet. A cytopenia súlyossági fokától függően az adagolás felfüggesztésére lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Pitvarfibrilláció/pitvari flattern

A Jaypirca-val kezelt betegeknél pitvarfibrillációt és pitvari flatternt figyeltek meg, különösen az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pitvarfibrilláció és/vagy több cardiovascularis komorbiditás szerepel. A pitvarfibrilláció és a pitvari flattern jeleit és tüneteit monitorozni kell a betegeknél, és orvosilag indokolt esetekben elektrokardiográfia-vizsgálatot kell végezni. A pitvarfibrilláció/pitvari flattern súlyossági fokától függően az adagolás felfüggesztésére lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Második primer malignus daganatok

Második primer malignus daganatok gyakran fordultak elő a Jaypirca-val kezelt betegeknél, amelyek leggyakoribb típusai a nem melanoma típusú bőrrákok voltak. A bőrrák megjelenése szempontjából monitorozni kell a betegeket, és tanácsot kell adni a napsugárzás elleni védekezésről.

Tumorlízis-szindróma

A Jaypirca-kezelés során ritkán tumorlízis-szindrómáról (tumour lysis syndrome, TLS) számoltak be. A TLS nagy kockázata azoknál a betegeknél áll fenn, akiknek a kezelés megkezdése előtt nagy a tumortömege. A betegeknél el kell végezni a TLS lehetséges kockázatának értékelését, és a klinikailag indokolt esetben a beteget szorosan monitorozni kell.

Fogamzásgátlás fogamzóképes nőknél, és a férfiaknál

Az állatkísérletek eredményei és a pirtobrutinib genotoxicitása (lásd 5.3 pont) alapján a pirtobrutinib terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a Jaypirca utolsó dózisának alkalmazását követő 5 héten át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak tanácsos, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak, illetve, hogy a kezelés alatt és a Jaypirca utolsó dózisának alkalmazását követő 3 hónapon át ne nemzzenek gyermeket (lásd 4.6 pont).

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz napi 200 mg-os dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A pirtobrutinibet elsősorban a CYP3A4, UGT1A8 és UGT1A9 izoenzimek metabolizálják.

Egyéb gyógyszerek hatása a pirtobrutinib farmakokinetikájára

CYP3A-inhibitorok
Egy klinikai vizsgálatban az itrakonazol – egy erős CYP3A4-inhibitor – 48%-kal növelte a pirtobrutinib AUC-értékét, és nem módosította a pirtobrutinib C_{max}-értékét. Ez a pirtobrutinib-expozíció-növekedés klinikailag nem jelentős. Ezért a Jaypirca dózisának módosítása nem szükséges a CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás esetén.

CYP3A-induktorok
Egy klinikai vizsgálatban a rifampin – egy erős CYP3A-induktor – 71%-kal csökkentette a pirtobrutinib AUC-értékét és 42%-kal a C_{max}-értékét. Habár ez a pirtobrutinib-expozíció-csökkenés várhatóan nem lesz klinikailag jelentős, lehetőség szerint kerülni kell az erős CYP3A-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) együttes alkalmazását.

Együttes alkalmazás protonpumpagátló gyógyszerekkel
Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a pirtobrutinib farmakokinetikájában omeprazollal – egy protonpumpagátlóval – történő együttes alkalmazás esetén.

A pirtobrutinib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára (a plazmakoncentráció növekedése)

CYP2C8-szubsztrátok
A pirtobrutinib a CYP2C8 közepesen erős inhibitora. A pirtobrutinib 130%-kal növelte a repaglinid (egy CYP2C8-szubsztrát) AUC-értékét és 98%-kal a C_{max}-értékét. Ezért, mivel a pirtobrutinib megemelheti a CYP2C8-szubsztrátok plazmakoncentrációját, elővigyázatosság javasolt a CYP2C8-szubsztrátokkal (pl. repaglinid, daszabuvir, szelexipag, roziglitazon, pioglitazon és montelukaszt) történő együttes alkalmazás esetén.

BCRP-szubsztrátok
A pirtobrutinib a BCRP közepesen erős inhibitora. A pirtobrutinib 140%-kal növelte a rozuvasztatin (egy BCRP-szubsztrát) AUC-értékét és 146%-kal a C_{max}-értékét. Ezért, mivel a pirtobrutinib megemelheti a BCRP-szubsztrátok plazmakoncentrációját, elővigyázatosság javasolt a BCRP-szubsztrátokkal (pl. rozuvasztatin) történő együttes alkalmazás esetén. Ha az alacsony terápiás indexű BCRP-szubsztrátokkal (pl. nagy dózisú metotrexát, mitoxantron) történő együttes alkalmazás nem kerülhető el, meg kell fontolni a szoros klinikai monitorozást.

P-gp-szubsztrátok
A pirtobrutinib a P-gp gyenge inhibitora. A pirtobrutinib 35%-kal növelte a digoxin (egy P-gp-szubsztrát) AUC-értékét és 55%-kal a C_{max}-értékét. Ezért a pirtobrutinib megemelheti a P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Ha az alacsony terápiás indexű P-gp-szubsztrátokkal (pl. dabigatrán-etexilát és digoxin) történő együttes alkalmazás nem kerülhető el, meg kell fontolni a szoros klinikai monitorozást.

CYP2C19-szubsztrátok
A pirtobrutinib a CYP2C19 gyenge inhibitora. A pirtobrutinib 56%-kal növelte az omeprazol (egy CYP2C19-szubsztrát) AUC-értékét és 49%-kal a C_{max}-értékét. Ezért a pirtobrutinib megemelheti a CYP2C19-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Ha az alacsony terápiás indexű CYP2C19-szubsztrátokkal (pl. fenobarbitál vagy mefenitoin) történő együttes alkalmazás nem kerülhető el, meg kell fontolni a szoros klinikai monitorozást.

CYP3A-szubsztrátok
A pirtobrutinib a CYP3A gyenge inhibitora. A pirtobrutinib 70%-kal növelte az oralisan alkalmazott midazolám (egy szenzitív CYP3A-szubsztrát) AUC-értékét és 58%-kal a C_{max}-értékét. A pirtobrutinib nem volt klinikailag jelentős hatással az intravénásan alkalmazott midazolám expozíciójára. Ezért a pirtobrutinib megemelheti a CYP3A-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Ha az alacsony terápiás indexű CYP3A-szubsztrátokkal (pl. alfentanil, midazolám, takrolimusz) történő együttes alkalmazás nem kerülhető el, meg kell fontolni a szoros klinikai monitorozást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az állatkísérletek eredményei és a pirtobrutinib genotoxicitása (lásd 5.3 pont) alapján a pirtobrutinib terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a Jaypirca utolsó dózisának alkalmazását követő 5 héten át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A férfiaknak tanácsos, hogy hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak, illetve, hogy a kezelés alatt és a Jaypirca utolsó dózisának alkalmazását követő 3 hónapon át ne nemzzenek gyermeket (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A Jaypirca terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Jaypirca nem alkalmazható a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pirtobrutinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott gyermekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást le kell állítani a Jaypirca-kezelés alatt és a Jaypirca utolsó dózisának alkalmazását követő 1 héten át.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a pirtobrutinib humán termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jaypirca kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Jaypirca-val történő kezelés során néhány betegnél fáradtságot, szédülést és gyengeséget jelentettek, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeinek felmérésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb, bármilyen fokú mellékhatások a neutropenia (27,7%), a fáradtság (26,2%), a hasmenés (23,8%), az anaemia (20,7%), a bőrkiütés (18,4%) és a contusio (17,8%).

A leggyakoribb súlyos (3. vagy annál súlyosabb fokú) mellékhatások a neutropenia (23,9%), az anaemia (11,2%), a thrombocytopenia (9,7%) és a pneumonia (9,0%).

A kezelés mellékhatások miatti leállításának gyakorisága 4,2%, a mellékhatások miatti dóziscsökkentések gyakorisága pedig 4,8%.

A leggyakoribb (2-nél több beteg esetén jelentett) mellékhatások, amelyek dóziscsökkentéshez vezettek, a neutropenia (2,5%), a bőrkiütés (0,6%), a hasmenés (0,4%), a fáradtság (0,4%) és a thrombocytopenia (0,4%). A leggyakoribb (2-nél több beteg esetén jelentett) mellékhatások, amelyek a kezelés leállításához vezettek, a neutropenia (1,0%), az anaemia (1,0%), a pneumonia (0,9%), a thrombocytopenia (0,7%) és a bőrkiütés (0,4%).

A Jaypirca-kezeléssel összefüggő súlyos mellékhatások a betegek 19,4%-ánál fordultak elő, és a leggyakoribb (a betegek ≥1%-ánál előforduló) súlyos mellékhatások a pneumonia (8,0%), a neutropenia (3,2%), az anaemia (2,6%), a pitvarfibrilláció/pitvari flattern (1,3%) és a húgyúti fertőzés (1,0%) voltak.

A betegek 0,4%-ánál (3 betegnél) pneumonia, 0,3%-ánál (2 betegnél) vérzés, illetve 0,1%-ánál (1 betegnél) húgyúti fertőzés miatt halálos kimenetelű mellékhatásokat figyeltek meg.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat sorolja fel a klinikai vizsgálatok adataiból származó, monoterápiaként alkalmazott Jaypirca-kezeléssel összefüggő, valamint a forgalomba hozatalt követően tapasztalt gyógyszermellékhatásokat (adverse drug reaction, ADR). A klinikai vizsgálatok során azonosított gyógyszermellékhatások egy I/II. fázisú klinikai vizsgálatban, dóziseszkaláció nélküli, napi egyszeri, 200 mg kezdő dózisú Jaypirca-monoterápiával kezelt, illetve egy III. fázisú klinikai vizsgálatban, napi egyszeri, 200 mg dózisú Jaypirca-monoterápiával kezelt betegek (összesen 690 beteg) összevont adatain alapulnak. A betegeket köpenysejtes lymphoma (mantle cell lymphoma, MCL), krónikus lymphocytás leukaemia /kis lymphocytás lymphoma (chronic lymphocytic leukaemia, CLL/ small lymphocytic lymphoma, SLL) és egyéb non-Hodgkin-lymphoma (NHL) miatt kezelték. A betegek Jaypirca-expozíciójának medián időtartama 12 hónap volt. A mellékhatások az alábbiakban a

MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerültek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő megállapodás alapján történt: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100–<1/10), nem gyakori (≥1/1000–<1/100), ritka (≥1/10 000–<1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A Jaypirca-val kezelt betegeknél megfigyelt gyógyszermellékhatások[a]

Szervrendszeri kategória (MedDRA)	Mellékhatás	Gyakorisági kategória (%) (Bármely súlyossági fokú)	≥3. fokú[c] (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	pneumonia	nagyon gyakori (13,8)	9,0
	felső légúti fertőzés	nagyon gyakori (10,1)	0,1
	húgyúti fertőzés	gyakori (9,9)	1,4
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia [b]	nagyon gyakori (27,7)	23,9
	anaemia [b]	nagyon gyakori (20,7)	11,2
	thrombocytopenia [b]	nagyon gyakori (16,8)	9,7
	lymphocytosis [b]	gyakori (6,4)	3,9
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	nagyon gyakori (12,6)	0,7
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	pitvarfibrilláció/ pitvari flattern	gyakori (3,8)	1,7
Érbetegségek és tünetek	vérzés [b]	nagyon gyakori (20,3)	2,8
	orrvérzés	gyakori (5,2)	0
	haematuria	gyakori (4,5)	0,1
	haematoma	gyakori (1,7)	0,1
	conjunctiva-vérzés	gyakori (1,7)	0,1
	véraláfutás [b]	nagyon gyakori (19,7)	0,3
	contusio	nagyon gyakori (17,8)	0,1
	petechia	gyakori (5,7)	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés	nagyon gyakori (23,8)	1,0
	hányinger	nagyon gyakori (16,7)	0,4
	hasi fájdalom	nagyon gyakori (10,4)	1,0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	megemelkedett májenzimszintek	nem ismert	nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés [b]	nagyon gyakori (18,4)	1,2
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia	nagyon gyakori (14,6)	1,2
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	nagyon gyakori (26,2)	1,9
	perifériás oedema	nagyon gyakori (11,6)	0,3

[a] A gyakoriságok a B-sejtes malignitásokban szenvedő betegek Jaypirca-expozíciójából származnak.
[b] Többféle mellékhatás-kifejezést is magában foglal.
[c] A súlyossági fokozat megállapítása a National Cancer Institute (Egyesült Államok Onkológiai Intézete) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumainak (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 5.0-ás verziója alapján történt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az I. fázisú vizsgálatban – amelyben a betegek naponta egyszer 300 mg-ig terjedő ismételt dózisokat kaptak – nem érték el a még tolerálható maximális dózist. Egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatokban a 900 mg-os maximális egyszeri dózis alkalmazásakor nem figyeltek meg dózisfüggő toxicitást. A pirtobrutinib-túladagolás jeleit és tüneteit nem állapították meg, és nincs specifikus kezelés a pirtobrutinib túladagolására.
Azokat a betegeket, akik túladagolást tapasztalnak, szorosan monitorozni kell, és számukra megfelelő szupportív kezelést kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC kód: L01EL05

Hatásmechanizmus

A pirtobrutinib a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) reverzibilis, nem kovalens inhibitora. A BTK a B-sejt-antigénreceptor (BCR), valamint a citokinreceptor útvonalainak jelátviteli fehérjéje. A B-sejtekben a BTK-jelátvitel a B-sejtek proliferációjához, a sejtmembránon való átjutáshoz, a kemotaxishoz és az adhézióhoz szükséges útvonalak aktiválását eredményezi. A pirtobrutinib a vad típusú BTK-hoz, valamint a C481 mutációkat hordozó BTK-hoz kötődik, ami a BTK kinázaktivitásának gátlásához vezet.

Farmakodinámiás hatások

A szív elektrofiziológiája
A pirtobrutinib egyszeri 900 mg-os dózisának a korrigált QT- (QTc) intervallumra gyakorolt hatását egy placebo- és pozitív kontrollos vizsgálatban értékelték 30 egészséges alany bevonásával. A választott dózissal elért koncentráció körülbelül kétszerese az ajánlott napi egyszeri 200 mg-os dózis melletti dinamikus egyensúlyi állapotban elért koncentrációnak. A pirtobrutinibnek nem volt klinikailag jelentős (azaz >10 ms) hatása a Fridericia-képlettel a szívfrekvencia szerint korrigált QT-intervallum (QTcF) változására, és nem volt kapcsolat a pirtobrutinib-expozíció és a QTc-intervallum változása között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Köpenysejtes lymphoma
A Jaypirca hatásosságát köpenysejtes lymphomában (mantle cell lymphoma, MCL) szenvedő felnőtt betegeknél egy I/II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros klinikai vizsgálatban értékelték: 18001-es klinikai vizsgálat (BRUIN). A vizsgálat két részből állt: egy I. fázisú dóziseszkalációból, amelyben a monoterápiás pirtobrutinib napi egyszeri 25 mg és 300 mg közötti dózistartományát vizsgálták, valamint egy II. fázisú dózisexpanzióból. Az I. fázisú rész elsődleges célja a pirtobrutinib II. fázishoz ajánlott dózisának meghatározása volt, amelyet napi egyszeri 200 mg-ban állapítottak meg, és ahol a még tolerálható maximális dózist nem állapították meg. A II. fázisú rész elsődleges célja a pirtobrutinib tumorellenes aktivitásának értékelése volt a teljes terápiás válaszarány (overall response rate, ORR) meghatározásával, egy független felülvizsgáló bizottság értékelése alapján. A

betegek naponta kaptak oralis Jaypirca-kezelést a betegségprogresszió vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

Az 18001-es klinikai vizsgálatba összesen 164 MCL-lel diagnosztizált beteget vontak be és kezeltek, a hatásosság értékelésére szolgáló elsődleges elemzési adatkészlet (primary analysis set, PAS) az első 90 olyan MCL-ben szenvedő betegen alapult, akiknél nem volt ismert központi idegrendszeri érintettség, akik korábban BTK-gátló-kezelésben részesültek, egy vagy több Jaypirca-dózist kaptak, és akiknél legalább egy helyen radiológiailag értékelhető laesio volt. A medián életkor 70 év volt (tartomány: 46–87 év), a betegek 80%-a volt férfi, 84,4%-a fehér bőrű, illetve 67,8%-uknál volt a kiindulási ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance státusz 0, 31,1%-uknál pedig 1. A betegeknél az előzetes kezelések medián száma 3 volt (tartomány: 1–8), és a legutóbbi korábbi BTK-gátló-kezelés leállításának oka a betegek 81,1%-ánál a progresszió, a betegek 13,3%-ánál pedig az intolerancia volt. A betegek 95,6%-a kapott előzetesen anti-CD20-kezelést, 87,8%-a kemoterápiát, 18,9%-ánál autológ őssejt-transzplantációt végeztek, 4,4%-ánál allogén őssejt-transzplantációt végeztek, 15,6%-a kapott korábban BCL2-gátlót és 4,4%-a kapott előzetesen kiméra antigénreceptor-módosított T-sejt- (CAR-T) kezelést. A betegek 38,9%-ánál volt extranodalis érintettség, 26,7%-ánál pedig 5 cm-nél nagyobb vagy azzal egyenlő volt a tumortömeg. Az egyszerűsített MCL nemzetközi prognosztikai index (simplified MCL International Prognostic Index, sMIPI) pontszáma a betegek 22,2%-ánál alacsony, 55,6%-ánál közepes és 22,2%-ánál magas volt.

Az 18001-es klinikai vizsgálatba bevont 164 MCL-es beteg közül 9 betegnél történt dóziscsökkentés, beleértve azt a 6, kezelésre reagáló beteget is, akik a napi egyszeri 150 mg-ra (3 beteg), a napi egyszeri 100 mg-ra (2 beteg), illetve a napi egyszeri 50 mg-ra (1 beteg) történő dóziscsökkentést követően is képesek voltak folytatni a terápiát és akiknél fennmaradt a tartós válasz.

A Jaypirca hatásossága a malignus lymphomákra vonatkozó 2014-es luganói kritériumok szerint meghatározott terápiás válaszon alapult. Az előzetesen legalább egy BTK-gátlóval kezelt és a PAS-ba bevont betegek hatásossági eredményeit a 2. táblázat foglalja össze. A PAS-ban szereplő 90 beteg közül 79-en kaptak legalább 1, napi egyszeri 200 mg-os dózist. A 79 beteg közül 77-en kezdték meg a kezelést a napi egyszeri 200 mg-os dózissal, 1 esetben a dózist egy kisebb dózisról emelték meg, 1 esetben pedig a dózist egy nagyobb dózisról csökkentették le. A kezelés medián időtartama 5,24 hónap volt (tartomány: 0,2–39,6 hónap). Az 51 kezelésre reagáló beteg esetében a terápiás válaszig eltelt medián idő 1,84 hónap volt (tartomány: 1,0–7,5 hónap).

Bár az alcsoportelemzésekben csak korlátozott számú beteg szerepel, klinikailag jelentős hatásossági eredményeket figyeltek meg a fontos alcsoportokban, beleértve azokat a betegeket is, akiknél intolerancia vagy progresszió miatt leállították a korábbi BTK-gátló-kezelést, valamint függetlenül a korábbi terápiák számától és típusától.

2. táblázat: Az 18001-es vizsgálat hatásossági adatainak összefoglalása olyan MCL-es betegeknél, akik korábban legalább egy BTK-gátlót kaptak

	Pirtobrutinib n=90
Objektív terápiás válaszarány (teljes terápiás válasz + parciális válasz)	
arány – százalék (95%-os CI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – százalék	18,9
PR – százalék	37,8
A válasz időtartama	
medián – hónap (95%-os CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, NE = nem becsülhető, CR = teljes terápiás válasz; PR = parciális válasz.
Az adatok lezárásának időpontja: 2022. július 29. A válasz időtartamának medián követési ideje 12,68 hónap volt.

Krónikus lymphocytás leukaemia
A Jaypirca hatásosságát a korábban BTK-gátlóval kezelt, CLL-ben szenvedő betegeknél egy randomizált, multicentrikus, nemzetközi, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban (BRUIN CLL-321, 20020-as vizsgálat) értékelték. A vizsgálatba 238 olyan CLL/SLL-ben szenvedő beteget vontak be, akiket korábban BTK-gátlóval kezeltek. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a betegségprogresszió vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig alkalmazott, napi egyszeri, oralisan adott, 200 mg Jaypirca-kezelésre, vagy a vizsgáló döntése alapján az alábbiak valamelyikére:

- idelaliszibre és egy rituximab-készítményre (IR): napi kétszeri 150 mg idelaliszib oralisan adva a betegségprogresszió vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásig egy rituximab-készítmény 8 infúziójával (375 mg/m^2 intravénásan az 1. ciklus 1. napján; majd 500 mg/m^2 kéthetente alkalmazva, összesen 4 dózis beadásáig; végül 500 mg/m^2 négyhetente alkalmazva, összesen 3 dózis beadásáig) együttesen alkalmazva, 28 napos ciklushosszal.
- bendamusztinra és egy rituximab-készítményre (BR): 70 mg/m^2 bendamusztin intravénásan adva (a 28 napos ciklusok 1. és 2. napján) egy rituximab-készítménnyel együttesen alkalmazva (375 mg/m^2 intravénásan az 1. ciklus 1. napján, majd 500 mg/m^2 a további ciklusok 1. napján), legfeljebb 6 cikluson át.

A randomizációt a 17p-deléció megléte (van/nincs) és a korábbi venetoklax-kezelés (volt kezelés/nem volt kezelés) alapján stratifikálták. Az összesen 238 betegből 119 beteget osztottak a monoterápiás Jaypirca-karra, 82 beteget az IR-karra, és 37 beteget a BR-karra. A betegség progressziójának megállapítása után az IR-karra vagy a BR-karra randomizált betegeknek lehetőségük volt a Jaypirca-monoterápiára váltani. A kiindulási jellemzők hasonlóak voltak a kezelési karoknál. Összesítve a medián életkor 67 év volt (tartomány: 42–90 év), a betegek 70%-a volt férfi és 81%-a volt fehér bőrű. A kiindulási ECOG performance státusz 0 vagy 1 volt a betegek 93%-ánál, és a betegek 44%-ának volt a betegsége Rai III vagy IV stádiumú. Azoknál a betegeknél, akiknél lehetőség volt központi vizsgálatra, 57%-uknál (176 betegből 101) fordult elő a 17p-deléció és/vagy a TP53-mutáció, 86%-uknak (190 betegből 164) volt nem mutálódott IGHV-je, és 65%-uknak (149 betegből 97) volt összetett kariotípusa.

A betegeknél az előzetes kezelések medián száma 3 volt (tartomány: 1–13), a betegek 57%-a kapott legalább 3 korábbi kezelést, és 51%-uk kapott korábban BCL2-gátló-kezelést. A korábban alkalmazott BTK-gátlók közül a leggyakoribb az ibrutinib (87%), az akalabrutinib (16%) és a zanubrutinib (7%) volt. A legutóbbi BTK-gátló-kezelést a betegek 70%-a refrakter vagy progrediált betegség miatt, 15%-a toxicitás miatt, és 15%-a egyéb ok miatt hagyta abba.

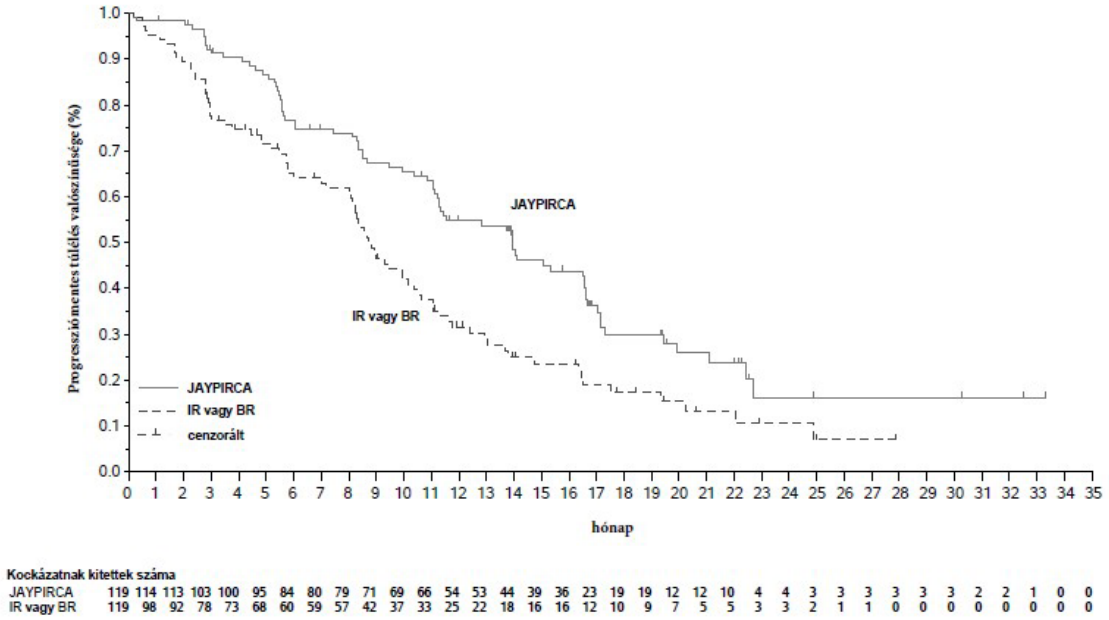
A hatásosság értékelése a pirtobrutinib-monoterápia és a vizsgáló által választott kezelési módszer esetében megfigyelt progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) összehasonlításán alapult, a független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee, IRC) értékelése alapján. Az IRC által értékelt PFS végső analízisének előre meghatározott időpontjára a vizsgálatban teljesült az elsődleges végpont (2023. augusztus 29-i lezárás). Egy frissített értékelés során (2024. augusztus 29-i lezárás) 19,4 hónap (tartomány: 0,03–33,3 hónap) medián utánkövetéssel a pirtobrutinib-karon, és 17,7 hónap (tartomány: 0,03–27,9 hónap) medián utánkövetéssel a vizsgáló által választott kezelést alkalmazó karon – az elsődleges elemzéssel összhangban – jobb, az IRC által értékelt PFS-t figyeltek meg a pirtobrutinib-karon a vizsgáló által választott kezelést alkalmazó karhoz képest. A pirtobrutinib-kezelés előnyét mutató, klinikailag jelentős hatásossági eredményeket figyeltek meg a fontos alcsoportokban, függetlenül a korábbi terápiák számától és típusától, és beleértve azokat a betegeket is, akiknél intolerancia vagy progresszió miatt leállították a korábbi BTK-gátló-kezelést. A hatásossági eredményeket a 3. táblázat mutatja. A PFS Kaplan–Meier-görbéi az 1. ábrán láthatók.

3. táblázat: Az IRC által értékelt hatásossági eredmények a korábban BTK-gátlóval kezelt CLL-es betegeknél – ITT-populáció (20020-as vizsgálat)

	Pirtobrutinib 200 mg naponta egyszer (n=119)	**Vizsgáló által választott kezelési módszer: Idelaliszib és Rituximab vagy Bendamusztin és Rituximab (n=119)**
Progressziómentes túlélés [a]		
Események száma, n	74 (62%)	79 (66%)
A betegség progressziója	60 (50%)	66 (55%)
Halálozás	14 (12%)	13 (11%)
Medián PFS (95%-os CI), hónap [b]	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (95%-os CI) [c]	0,54 (0,39; 0,75)	
p-érték [d]	0,0002	

CI, konfidenciaintervallum; HR, relatív hazárd.
Az adatok lezárásának időpontja: 2024. augusztus 29.
a A hatásosságot a 2018-as International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) irányelve alapján értékelték.
b Kaplan–Meier-becslés alapján.
c Stratifikált Cox-féle arányos hazárd modell alapján.
d Kétoldali nominális p-érték stratifikált log-rang próba alapján.

1. ábra: A korábban BTK-gátlóval kezelt CLL-es betegek IRC által értékelt PFS-ének Kaplan–Meier-görbéi a 20020. vizsgálatban



A pirtobrutinib-karon 20,4 hónap, a vizsgáló által választott kezelést alkalmazó karon 19,2 hónap volt a teljes túlélés (OS) medián utánkövetési idő; a pirtobrutinib-karon 38 beteg (32,0%), míg a vizsgáló által választott kezelést alkalmazó karon 32 beteg (27,0%) hunyt el. A medián OS 29,7 hónap (95%-os CI: 27,1; NE [nem becsülhető]) volt a pirtobrutinib-karon, de a vizsgáló által választott kezelést alkalmazó karon az OS-t nem érték el. A relatív hazárd (HR) 1,090 (95%-os CI: 0,679; 1,749; p=0,7202) volt. Az OS elemzésben zavaró tényező lehet a 119-ből az az 50 beteg, akik a vizsgáló által választott kezelést alkalmazó karról a pirtobrutinib-karra váltottak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Jaypirca vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az érett B-sejtes malignitások esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással" engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pirtobrutinib farmakokinetikáját egészséges önkénteseknél és malignus daganatos betegségben szenvedőknél vizsgálták. A dózistartomány a napi egyszeri 25 mg és 300 mg között változott (a napi egyszeri 200 mg-os ajánlott dózis 0,125–1,5-szerese), legfeljebb 900 mg-os egyszeri dózisokig. A plazmaexpozíció növekedése megközelítőleg dózisarányos volt. A dinamikus egyensúlyi állapot a napi egyszeri adagolás mellett 5 napon belül alakult ki, és a daganatos betegeknél az átlagos (variációs együttható [CV %]) akkumulációs arány napi egyszeri 200 mg alkalmazása után 1,63 (26,7%) volt az AUC alapján. Három betegtényezőt tulajdonítottak a pirtobrutinib-farmakokinetika változásainak: a testtömeget, a szérum-albuminszintet és az abszolút eGFR-t. A testtömeg 70 kg-ról 120 kg-ra történő növekedése várhatóan 24%-kal növeli a pirtobrutinib clearance-ét; az abszulút eGFR 90 ml/perc-ről 30 ml/perc-re történő csökkenése várhatóan 16%-kal csökkenti a pirtobrutinib clearance-ét; illetve a szérum-albuminszint 40 g/l-ről 30 g/l-re történő csökkenése várhatóan 21%-kal növeli a pirtobrutinib clearance-ét. Ezek a tényezők önmagukban nem valószínű, hogy jelentős változásokat okoznak a pirtobrutinib farmakokinetikájában, ezért a dózis módosítása nem javasolt.

Daganatos betegeknél a 200 mg-os napi egyszeri ajánlott adagolás mellett az átlagos (CV %) dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-érték 92 600 óra×ng/ml (39%), a C_{max}-érték pedig 6500 ng/ml (25%) volt.

Az ajánlott adagolás mellett a pirtobrutinib olyan farmakokinetikai expozíciót ér el, amely meghaladhatja a BTK IC_{96}-értéket a mélyponton, és így a BTK-célpont tónusos gátlását biztosítja a napi egyszeri adagolási időszakban, függetlenül a BTK-turnover (a BTK degradációja és újraszintézise) belső sebességétől.

Felszívódás

Egészséges alanyoknál a pirtobrutinib abszolút biohasznosulása egyszeri 200 mg-os oralis dózis után 85,5%. A plazma-csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő (t_{max}) mediánja körülbelül 2 óra mind a daganatos betegeknél, mind az egészséges alanyoknál. A felszívódás nem függ a pH-tól.

Ételek hatása
Az egészséges alanyoknál alkalmazott magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés 23%-kal csökkentette a pirtobrutinib C_{max}-értékét, és 1 órával növelte a t_{max}-értéket. Ez az étkezés nem volt hatással a pirtobrutinib AUC-értékére. A pirtobrutinib tabletta étkezés közben, vagy attól függetlenül is bevehető.

Eloszlás

Daganatos betegeknél a pirtobrutinib átlagos látszólagos centrális eloszlási térfogata 34,2 l. A pirtobrutinib plazmafehérjékhez való kötődése 96%-os, és koncentrációfüggetlen volt a 0,5 és 50 µM közötti koncentráció esetén. Egészséges, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoktól származó plazmában a pirtobrutinib fehérjéhez való kötődése 96%-os volt. Az átlagos vérkoncentráció-plazmakoncentráció arány 0,79.

Biotranszformáció

A pirtobrutinib fő kiürülési útvonala a májmetabolizmus. A pirtobrutinibet a CYP3A4, UGT1A8 és UGT1A9 izoenzimek metabolizálják többféle inaktív metabolittá. A CYP3A-modulációnak nem volt klinikailag jelentős hatása a pirtobrutinib-expozícióra.

A pirtobrutinib 60 µM koncentrációban *in vitro* gátolja a CYP2C8, CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimeket, és minimálisan gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 és CYP2D6 izoenzimeket. A pirtobrutinib *in vitro* indukálja a CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 és CYP2B6 izoenzimeket.

A pirtobrutinib *in vitro* minimálisan gátolja az UGT1A1-t, 18 µM IC_{50}-értékkel.

Egyidejű alkalmazása transzporter-szubsztrátokkal/inhibitorokkal
Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a pirtobrutinib a P-gp és a BCRP szubsztrátja.

A pirtobrutinib a P-gp és a BCRP *in vitro* inhibitora. A pirtobrutinib a klinikai vizsgálatokban befolyásolta a digoxinnak (a P-gp egy szubsztrátjának), és a rozuvasztatinnak (a BCRP egy szubsztrátjának) a farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A pirtobrutinib átlagos látszólagos clearance-e 2,05 l/óra, effektív felezési ideje körülbelül 19,9 óra. Egyszeri, radioaktívan jelölt, 200 mg-os pirtobrutinib-dózis egészséges alanyoknál történő alkalmazását követően a dózis 37%-a a székletben (18%-a változatlan formában) és 57%-a a vizeletben (10%-a változatlan formában) volt kimutatható.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem, rassz és testtömeg
Malignus daganatos betegségben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai elemzése alapján az életkornak (tartomány: 22–95 év), a rassznak, a nemnek és a testtömegnek (tartomány: 35,7–152 kg) nem volt klinikailag jelentős hatása a pirtobrutinib expozíciójára.

Vesekárosodás
A malignus daganatos betegségben szenvedők populációs farmakokinetikai elemzése során az enyhe (eGFR 60–<90 ml/perc) vagy a közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR 30–<60 ml/perc) szenvedő betegeknél a pirtobrutinib clearance-e 16–27%-kal volt kisebb, mint a normál veseműködésű betegeknél, ami az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél AUC=94 000 ng×óra/ml és C_{max}=6680 ng/ml (a normál veseműködésű betegekéhez képest 16-19%-kal nagyobb), illetve a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél AUC=108 000 ng×óra/ml és C_{max}=7360 ng/ml (a normál veseműködésű betegekéhez képest 28–36%-kal nagyobb) várható expozíciót okozott.

Az egyébként egészséges önkénteseknél végzett klinikai farmakológiai vizsgálatban a látszólagos clearance 35%-kal volt kisebb a négy, súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–<30 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanynál, mint a nyolc, normál veseműködésű (eGFR ≥90 ml/perc) vizsgálati alanynál, ami $AUC_{0\text{-}inf}$=115 000 ng×óra/ml (a normál veseműködéshez képest 62%-kal nagyobb) és C_{max}=2980 ng/ml (a normál veseműködéshez képest 7%-kal kisebb) expozíciót okozott.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialíziskezelésben részesülő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás
Semmilyen fokú májkárosodás (Child–Pugh A, B és C vagy bármilyen összbilirubinszint, illetve bármilyen GOT-szint) esetén nem volt klinikailag szignifikáns különbség a pirtobrutinib farmakokinetikájában. Egy célzott májkárosodásra vonatkozó vizsgálatban a pirtobrutinib átlagos AUC- és C_{max}-értéke hasonló volt az enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A) szenvedő és a normál májműködésű alanyok között. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B) szenvedő alanyoknál az AUC-érték 15%-kal volt kisebb a normál májműködésűekéhez képest, a C_{max}-érték pedig hasonló volt. Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő alanyoknál a pirtobrutinib AUC-értéke 21%-kal, az átlagos C_{max}-értéke pedig 24%-kal volt kisebb a normál májműködésűekéhez képest. A pirtobrutinib szabad frakciója (fraction unbound, fu) általában nőtt a májkárosodás súlyosságának növekedésével. Ezért a pirtobrutinib farmakokinetikai expozíciós paramétereinek szabad frakcióval történő korrigálása után nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns különbség a szabad pirtobrutinib farmakokinetikai expozíciós paramétereiben (AUCu és C_{max},u) a bármilyen fokú májkárosodásban szenvedő és a normális májműködésű alanyok között.

Gyermekek és serdülők
A pirtobrutinibbel nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású vizsgálatokban patkányoknál csökkent T-sejt-függő antitestválaszt (ajánlott 200 mg-os dózis melletti, AUC-vel jellemzett humán expozíció 0,69-szorosa esetén), valamint kutyáknál minimális vagy enyhe szaruhártya-laesiókat (a humán expozíció 0,42-szorosa esetén) figyeltek meg. A nagy pulmonalis erekben kialakuló enyhe vagy közepesen súlyos vascularis necrosist és vascularis/perivascularis gyulladást csak patkányoknál figyeltek meg. Ezek a hatások klinikailag releváns expozíciós szinteken jelentkeztek.

Genotoxicitás/karcinogenitás

A pirtobrutinib nem volt mutagén a bakteriális mutagenitási (Ames-) tesztben. A pirtobrutinib aneugén hatású volt a humán perifériás vérből származó lymphocyták felhasználásával végzett két, *in vitro* mikronukleusz-tesztben. Egy *in vivo* patkánycsontvelő-mikronukleusz-tesztben a pirtobrutinibnek nem volt hatása 2000 mg/ttkg dózisig (egyszeri dózis), ami a 200 mg-os dózis melletti humán expozíció körülbelül 11-szerese (a szabad pirtobrutinib nőstény állatoknál mért C_{max}-értékét tekintve).

A pirtobrutinibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Embriotoxicitás/teratogenitás

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a pirtobrutinib vemhes patkányoknál az organogenezis során történő alkalmazása csökkent magzati testtömeget, embryo-foetalis mortalitást és magzati fejlődési rendellenességeket okozott az ajánlott 200 mg-os dózis melletti, AUC-vel jellemzett humán expozíció 3-szorosának megfelelő anyai expozíció esetén.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Nem végeztek fertilitási vizsgálatokat a pirtobrutinibbel. A legfeljebb 3 hónapig tartó ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban a pirtobrutinib nem volt hatással a hím nemi szervekre az ajánlott 200 mg-os dózis melletti, AUC-vel jellemzett humán expozíció 0,69-szorosa esetén patkányoknál, illetve 0,42-szorosa esetén kutyáknál. A pirtobrutinib nem volt hatással a nőstény nemi szervekre a humán expozíció 4,0-szerese esetén patkányoknál, illetve 0,42-szorosa esetén kutyáknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag
hipromellóz-acetát-szukcinát
mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat
hipromellóz
titán-dioxid
triacetin
indigókármin (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Jaypirca 50 mg filmtabletta

28 db, 30 db vagy 84 db filmtabletta alumíniumfóliával lezárt poli(vinil-klorid)/poli(klór-trifluor-etilén) (PVC/PCTFE) buborékcsomagolásban, dobozban.

Jaypirca 100 mg filmtabletta

28 db, 30 db, 56 db, 60 db, 84 db vagy 168 db filmtabletta alumíniumfóliával lezárt poli(vinil-klorid)/poli(klór-trifluor-etilén) (PVC/PCTFE) buborékcsomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. október 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. szeptember 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján https://www.ema.europa.eu található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	**Lejárat napja**
A köpenysejtes lymphomában (MCL) szenvedő betegek kezelésére alkalmazott pirtobrutinib hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a korábban kezelésben részesült, de BTK-gátlóval korábban nem kezelt, MCL-ben szenvedő betegeknél alkalmazott pirtobrutinibet a vizsgáló által kiválasztott BTK-gátlóval összehasonlító, III. fázisú LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) vizsgálat klinikai vizsgálati jelentését a következő határidőig kell benyújtani:	2026. december 31.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ 50 MG-OS FILMTABLETTA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jaypirca 50 mg filmtabletta
pirtobrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg pirtobrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
84 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1738/001 (28 db filmtabletta)
EU/1/23/1738/002 (30 db filmtabletta)
EU/1/23/1738/003 (84 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jaypirca 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ 50 MG-OS FILMTABLETTA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jaypirca 50 mg tabletta
pirtobrutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 100 MG-OS FILMTABLETTA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jaypirca 100 mg filmtabletta
pirtobrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pirtobrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
56 db filmtabletta
60 db filmtabletta
84 db filmtabletta
168 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jaypirca 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 100 MG-OS FILMTABLETTA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jaypirca 100 mg tabletta
pirtobrutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Jaypirca 50 mg filmtabletta
Jaypirca 100 mg filmtabletta
pirtobrutinib

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Jaypirca és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jaypirca szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jaypirca-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jaypirca-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jaypirca és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jaypirca egy daganatos megbetegedés kezelésére való gyógyszer, ami a pirtobrutinib nevű hatóanyagot tartalmazza. A Bruton-féle tirozinkináz- (BTK) gátlónak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Önmagában alkalmazzák (monoterápia) a következő vérrákok (a vérképzőrendszer rosszindulatú daganatos megbetegedései) esetében olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban más BTK-gátlóval kezeltek:
- Köpenysejtes limfóma: a köpenysejtes limfóma a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett B-sejteknek az agresszív (gyorsan terjedő) daganatos megbetegedése. A B-sejtek az immunrendszer (a szervezet természetes védekező rendszerének) részét képezik. Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a daganat kiújult (relabáló), vagy nem reagált a kezelésre (refrakter).
- Krónikus limfocitás leukémia: a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett limfocitáknak a rosszindulatú daganatos megbetegedése. Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a daganat kiújult (relabáló), vagy nem reagált a kezelésre (refrakter).

Hogyan fejti ki a hatását a Jaypirca?
A Jaypirca úgy hat, hogy gátolja a Bruton-féle tirozin-kinázt, egy olyan fehérjét a szervezetben, ami segíti a köpenysejtes limfóma és a krónikus limfocitás leukémia sejteinek növekedését és túlélését. A BTK gátlásával a Jaypirca segít elpusztítani ezeket a sejteket, és csökkenti a számukat, ami lassíthatja a daganatos megbetegedés súlyosbodását.

2. Tudnivalók a Jaypirca szedése előtt

Ne szedje az Jaypirca-t:
- ha allergiás a pirtobrutinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Jaypirca szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:
- ha fertőzése van, vagy fokozott a kockázata egy opportunista fertőzés (gyengült immunrendszerű betegeknél észlelt fertőzések) kialakulásának. Kezelőorvosa gyógyszereket adhat Önnek a fertőzések megelőzésére vagy kezelésére.
- ha szokatlan véraláfutása vagy vérzése van vagy volt korábban bármikor, illetve olyan gyógyszereket vagy étrendkiegészítőket szed, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát. Lásd lent az „Egyéb gyógyszerek és a Jaypirca" részt.
- ha a közelmúltban alacsony volt a vérében a vörösvértestek (anémia), a neutrofilek (a fehérvérsejtek egy típusa, amelyek a fertőzések elleni védekezésben vesznek részt) vagy a vérlemezkék (a vér alvadást segítő alkotóelemei) száma.
- ha közelmúltban műtéten esett át vagy műtétet terveznek Önnél. Kezelőorvosa kérheti, hogy rövid időre (3–5 napra) hagyja abba a Jaypirca szedését a műtét előtt és után.
- ha szabálytalan szívverése van vagy volt valaha, vagy egyéb szív- és/vagy érrendszeri problémái vannak, mint például magas vérnyomás, szívroham a kórtörténetében, vagy ha szívbillentyű-károsodása van.

A Jaypirca-kezelés során Önnél fertőzés alakulhat ki. Forduljon kezelőorvosához, ha lázat, hidegrázást, gyengeséget, zavartságot, testszerte jelentkező fájdalmat, köhögést tapasztal, a megfázás vagy az influenza tüneteit észleli, fáradtnak érzi magát, légszomja van, fájdalmat vagy égető érzést érez vizeletürítés közben. Ezek egy fertőzés jelei lehetnek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha új elváltozást észlel, vagy bármilyen változást észlel a bőr valamely területén, mivel a Jaypirca-kezelés növelheti Önnél a bőrrák kialakulásának kockázatát. Alkalmazzon fényvédelmet és végezzen rendszeres bőrvizsgálatot.

A Jaypirca-kezelés alatt ritkán a vérben lévő vegyületeknek a daganatos sejtek gyors szétesése miatt kialakuló szokatlan szintjéről, úgynevezett tumorlízis-szindrómáról (TLS) számoltak be. Ez az állapot a veseműködés megváltozásához, szabálytalan szívveréshez vagy görcsrohamokhoz vezethet. A TLS lehetséges kialakulásának ellenőrzése érdekében kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember vérvizsgálatokat végezhet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önt a vérzés jelei és tünetei tekintetében (lásd 4. pont), és a kezelés során szükség esetén ellenőrizni fogja a vérsejtszámot.

Kezelőorvosa a kezelés során rendszeresen ellenőrizheti szívritmusát az esetleges rendellenességek tekintetében.

Gyermekek és serdülők
A Jaypirca nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek, mivel a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Jaypirca
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Előfordulhat, hogy a Jaypirca-tól könnyebben vérezhet. Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha olyan más gyógyszert szed, amely növeli a vérzés kockázatát. Ezek közé tartoznak például a következő gyógyszerek:
- acetilszalicilsav és nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), mint például az ibuprofén vagy a naproxén;

- véralvadásgátlók, mint például a warfarin, a heparin és más, a vérrögképződés kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerek;
- táplálékkiegészítők, amelyek növelhetik Önnél a vérzés kockázatát, mint például a halolaj, az E-vitamin vagy a lenmag.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Jaypirca szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel a Jaypirca befolyásolhatja ezek hatását:
- repaglinid, roziglitazon vagy pioglitazon (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák);
- daszabuvir (a hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmazzák);
- szelexipag (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás [az úgynevezett pulmonális arteriás hipertónia] kezelésére alkalmazzák);
- rozuvasztatin (egy sztatin, a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- montelukaszt (az asztma kezelésére alkalmazzák);
- digoxin (szívbetegségek kezelésére alkalmazzák);
- dabigatrán-etexilát (egy véralvadásgátló, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszer);
- fenobarbitál (egy barbiturát, a görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- mefenitoin, fenitoin és karbamazepin (a görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- midazolám (nyugtató);
- alfentanil (műtéti altatásra alkalmazott gyógyszer);
- takrolimusz (szervátültetés utáni kilökődés megelőzésére, illetve bőrbetegségek kezelésére alkalmazzák);
- rifampicin (antibiotikum);
- metotrexát (más daganatos megbetegedések vagy immunrendszeri betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- mitoxantron (más daganatos megbetegedések kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Terhesség, szoptatás és termékenység
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne alkalmazza a Jaypirca-t a terhesség alatt. Ha Ön fogamzóképes korú nő, a kezelés alatt és a Jaypirca utolsó adagjának alkalmazását követő 5 héten át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik.

Ha Ön férfi, a kezelés alatt és a Jaypirca utolsó adagjának alkalmazását követő 3 hónapon át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Ne szoptasson a Jaypirca-val folytatott kezelés alatt és a Jaypirca utolsó adagjának alkalmazását követő 1 héten át. Nem ismert, hogy a Jaypirca bejut-e az anyatejbe.

Nem ismert, hogy a Jaypirca befolyásolja-e a termékenységet. Ha gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Jaypirca kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Jaypirca bevétele után fáradtságot, szédülést vagy gyengeséget érezhet, és ezek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Jaypirca laktózt tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Jaypirca nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz napi 200 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Jaypirca-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Jaypirca ajánlott adagja 200 mg naponta egyszer.

Ha a Jaypirca alkalmazása során bizonyos mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa átmenetileg leállíthatja a kezelést vagy csökkentheti az adagot.

A Jaypirca-t naponta mindig körülbelül ugyanabban az időpontban kell bevenni. A tablettát étkezés közben, de étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni. A megfelelő adag biztosítása érdekében ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettákat a lenyelés előtt.

Ha az előírtnál több Jaypirca-t vett be
Ha az előírtnál több Jaypirca-t vett be, azonnal kérjen tanácsot orvostól vagy menjen kórházba. Vigye magával a tablettákat és ezt a betegtájékoztatót is. Orvosi kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Jaypirca-t
- Ha kevesebb mint 12 óra telt el az adag bevételének szokásos időpontjához képest: azonnal vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot másnap a szokásos, tervezett időpontban vegye be.
- Ha több mint 12 óra telt el az adag bevételének szokásos időpontjához képest: hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot másnap a szokásos, tervezett időpontban vegye be.
- Ne vegye be a Jaypirca kétszeres adagját a kihagyott adag pótlására. A következő adagot másnap a szokásos, tervezett időpontban vegye be.
- Hányás után ne vegyen be még egy adag Jaypirca-t. A következő adagot másnap a szokásos, tervezett időpontban vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Jaypirca szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:
- viszkető, kidudorodó bőrkiütés, nehézlégzés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok feldagadása – allergiás reakciója lehet a gyógyszerre.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- láz, hidegrázás, gyengeség vagy zavartság érzése, köhögés, a megfázás vagy az influenza tünetei, légszomj, fájdalom vagy égető érzés vizeletürítés közben; ezek fertőzés jelei lehetnek. Ezek közé tartozhatnak az olyan nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet), mint a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás), az orrüreg, az orrmelléküreg vagy a torok fertőzése (felső légúti fertőzés), valamint a húgyutak fertőzése (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- vérzés, amely 10-ből több mint 1 beteget érinthet. A jelek közé tartozhatnak az olyan gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet), mint az orrvérzés vagy a vérgyülem kialakulása a szövetekben (hematóma), illetve a szem szöveteinek bevérzése. A vérzés egyéb jelei közé tartozhatnak a rózsaszínű vagy barna vizelet, a fekete színű vagy véres széklet, vérző fogíny, véres hányás vagy köpet.
- szabálytalan szívverés, gyenge vagy egyenetlen pulzus, szédülés, légszomj, mellkasi diszkomfortérzés, mivel ezek a szívritmuszavarok tünetei (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Ha a következő egyéb mellékhatások bármelyikét észleli, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- fáradtság (kimerültség);
- a neutrofilek (a fehérvérsejtek egyik típusa, amelyek fertőzések elleni védekezésben vesznek részt) alacsony száma (neutropénia);
- gyakori vagy laza széklet (hasmenés);
- véraláfutás;
- zúzódás;
- hányinger;
- alacsony vörösvértestszám (anémia), ami fáradtságot vagy sápadtságot okozhat;
- ízületi fájdalom (artralgia);
- a vérlemezkék (a véralvadást elősegítő alakos elemek) alacsony száma a vérben (trombocitopénia);
- bőrkiütés;
- hasi fájdalom;
- duzzadt kéz, boka vagy lábfej;
- fejfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a limfociták (a fehérvérsejtek egyik típusa) normálisnál magasabb száma (limfocitózis);
- apró bevérzések a bőr alatt (petehiák).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- megemelkedett májenzimszintek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jaypirca-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jaypirca?
A készítmény hatóanyaga a pirtobrutinib. 50 mg vagy 100 mg pirtobrutinibet tartalmaz filmtablettánként.
Egyéb összetevők:
- Tablettamag: hipromellóz-acetát-szukcinát; mikrokristályos cellulóz; laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontban „A Jaypirca laktózt tartalmaz” részt); kroszkarmellóz-nátrium (lásd a 2. pontban „A Jaypirca nátriumot tartalmaz” részt); magnézium-sztearát; víztartalmú kolloid szilícium-dioxid.
- Filmbevonat: hipromellóz; titán-dioxid; triacetin; indigókármin (E132).

Milyen a Jaypirca külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Jaypirca 50 mg filmtabletta kék, ívelt oldalú háromszög alakú filmtabletta (tabletta), az egyik oldalán „Lilly 50”, a másik oldalán „6902” mélynyomású jelöléssel ellátva. 28 db, 30 db vagy 84 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

A Jaypirca 100 mg filmtabletta kék, kerek tabletta, az egyik oldalán „Lilly 100”, a másik oldalán „7026” mélynyomású jelöléssel ellátva. 28 db, 30 db, 56 db, 60 db, 84 db vagy 168 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528BJ Utrecht,
Hollandia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a pirtobrutinibre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a pirtobrutinibre vonatkozó, a klinikai vizsgálatokból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve azokat az eseteket is, ahol szoros időbeli összefüggést, pozitív de-challenge-et és re-challenge-et (amelyek közül egy esetben több pozitív re-challenge-et) figyeltek meg, a PRAC úgy véli, hogy a pirtobrutinib alkalmazása és a májenzimszint emelkedése közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pirtobrutinibet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A pirtobrutinibre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a pirtobrutinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.