

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės
Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg pirtobrutinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 38 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg pirtobrutinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 77 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos spalvos, 9 x 9 mm, lenkto trikampio formos tabletė su įspaudais „Lilly 50“ vienoje pusėje ir „6902“ kitoje pusėje.

Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos spalvos, 10 mm, apvali tabletė su įspaudais „Lilly 100“ vienoje pusėje ir „7026“ kitoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaypirca monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinančia arba atsparia mantijos ląstelių limfoma (MLL), kurie pirmiau buvo gydyti Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriumi.

Jaypirca monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine limfocitine leukemija (LLL).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Jaypirca turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg pirtobrutinibo vieną kartą per parą (1 x p).

Jaypirca dozavimą reikia nutraukti, kol paciento būklė pagerės iki 1 laipsnio arba pradinės būklės, pacientui patyrus toliau nurodytą reiškinį:

- 3 laipsnio neutropenija, kartu pasireiškiant karščiavimui ir (arba) infekcijai;
- 4 laipsnio neutropenija, trunkanti 7 paras ar ilgiau;
- 3 laipsnio trombocitopenija, kartu pasireiškiant kraujavimui;
- 4 laipsnio trombocitopenija;
- 3 arba 4 laipsnio nehematologinis toksiškumas.

Simptomų nesukelianti limfocitozė nelaikoma nepageidaujama reakcija ir pacientai, kuriems pasireiškė šis reiškinys, gali toliau vartoti Jaypirca.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę mažam skaičiui pacientų, buvo valdomi sumažinant dozę (žr. 5.1 skyrių).

Gydymas turi būti tęsiamas iki tol, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas.

Praleista dozė

Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų po to, kai pacientas praleido dozę, pacientui reikia nurodyti, kad kitą dozę išgertų pagal planą numatytu laiku. Papildomos dozės gerti nereikia. Jei pacientas vemia, papildomos dozės vartoti nereikia, bet kitą dozę reikia išgerti pagal planą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems atliekamos dializės, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaypirca saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Jaypirca reikia vartoti per burną.

Kad tabletės poveikis būtų pastovus, pacientas ją turi nuryti visą (prieš nuryjant, tablečių negalima kramtyti, traiškyti ar dalyti) užsigerdamas stikline vandens, tabletę galima gerti valgant arba be maisto. Pacientai turi išgerti dozę maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcijos

Jaypirca gydomiems pacientams pasireiškė pavojingų infekcijų, įskaitant mirtinus atvejus. Trečiojo (3) ar didesnio laipsnio infekcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo pneumonija, COVID-19 pneumonija, COVID-19 ir sepsis. Pacientams, kuriems yra didesnė sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų sukeltų infekcijų rizika, reikia apsvarstyti profilaktinį antimikrobinį gydymą. Atsižvelgiant į infekcijos laipsnį ir tai, ar ji pasireiškė kartu su neutropenija, gali prireikti nutraukti dozavimą (žr. 4.2 skyrių).

Kraujavimas

Jaypirca gydomiems pacientams pasireiškė kraujavimo reiškinių kartu su trombocitopenija ir be trombocitopenijos, įskaitant mirtinus atvejus. Buvo stebėti didelio 3 ar didesnio laipsnio kraujavimo reiškiniai, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto ir intrakranijinį kraujavimą. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda kraujavimo požymių ir simptomų. Kraujavimo rizika gali būti didesnė antikoagulantų ar trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams. Skiriant vartoti kartu su Jaypirca, reikia atsižvelgti į gydymo antikoaguliantais arba trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais keliamą riziką ir naudą bei apsvarstyti galimybę papildomai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo požymių. Jaypirca vartojimas kartu su varfarinu arba kitais vitamino K antagonistais netirtas.

Pasireiškus 3 ar 4 laipsnio kraujavimo reiškiniams, gali prireikti pertraukti dozavimą (žr. 4.2 skyrių).

Atsižvelgiant į chirurginės operacijos tipą ir kraujavimo riziką, reikia apsvarstyti gydymo Jaypirca pertraukimo naudą ir riziką 3–5 dienas prieš ir po operacijos.

Citopenijos

Jaypirca gydomiems pacientams pasireiškė 3 ar 4 laipsnio citopenijos, įskaitant neutropeniją, anemiją ir trombocitopeniją. Gydymo metu reikia stebėti bendrą pacientų kraujo vaizdą, atsižvelgiant į medicininės indikacijas. Atsižvelgiant į citopenijos laipsnį, dozavimą gali prireikti pertraukti (žr. 4.2 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas

Jaypirca gydomiems pacientams pasireiškė prieširdžių virpėjimas/plazdėjimas, ypač pacientams, kuriems yra buvęs prieširdžių virpėjimas ir (arba) turi daug gretutinių širdies ir kraujagyslių ligų. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda prieširdžių virpėjimo ir prieširdžių plazdėjimo požymių ir simptomų. Elektrokardiogramą rašyti pagal medicininės indikacijas. Atsižvelgiant į prieširdžių virpėjimo ar prieširdžių plazdėjimo laipsnį, gali prireikti nutraukti dozavimą (žr. 4.2 skyrių).

Kiti pirminiai piktybiniai navikai

Jaypirca gydomiems pacientams dažnai pasireiškė kiti pirminiai piktybiniai navikai, iš kurių dažniausiai pasitaikęs tipas yra kitoks nei melanoma odos vėžys. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda odos vėžio apraiškų ir patarti, kad vengtų saulės poveikio.

Naviko lizės sindromas

Gydant Jaypirca, labai retais atvejais buvo pranešta apie naviko lizės sindromą (NLS). Didelė NLS rizika yra tiems pacientams, kurie turi didelį naviko krūvį prieš pradedant gydymą. Pacientai turi būti įvertinti dėl galimos NLS rizikos ir atidžiai stebimi, atsižvelgiant į klinikines indikacijas.

Vaisingų moterų ir vyrų kontracepcija

Remiantis pirtobrutinibo tyrimų su gyvūnais ir genotoksiškumo tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), nėščios moters vartojamas pirtobrutinibas gali pakenkti vaisiui. Vaisingos moters gydymo metu ir 5 savaites po paskutiniosios Jaypirca dozės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrams patariama naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir neapvaisinti partnerės gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutiniosios Jaypirca dozės (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, bendrasis laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato 200 mg paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daugiausia pirtobrutinibo metabolizuojama, veikiant CYP3A4, UGT1A8 ir UGT1A9.

Kitų vaistinių preparatų poveikis pirtobrutinibo farmakokinetikai

CYP3A inhibitoriai

Klinikinio tyrimo duomenimis, itraconazolas (stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius) padidino pirtobrutinibo AUC 48 % ir nepakeitė pirtobrutinibo C_{max} . Toks pirtobrutinibo ekspozicijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas. Todėl kartu su CYP3A inhibitoriais vartojamo Jaypirca dozės koreguoti nereikia.

CYP3A induktoriai

Klinikinio tyrimo duomenimis, rifampinas (stipraus poveikio CYP3A induktorius) sumažino pirtobrutinibo AUC ir C_{max} atitinkamai 71 % ir 42 %. Nors manoma, kad šis pirtobrutinibo ekspozicijos sumažėjimas nebus kliniškai reikšmingas, jei įmanoma, reikia vengti vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A induktoriais (pvz.: rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra protonų siurblio inhibitoriai

Kliniškai reikšmingų pirtobrutinibo farmakokinetikos skirtumų vartojant kartu su omeprazolu (protonų siurblio inhibitorius) nepastebėta.

Pirtobrutinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai (koncentracijos plazmoje padidėjimas)

CYP2C8 substratai

Pirtobrutinibas yra vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorius. Pirtobrutinibas padidino repaglinido (CYP2C8 substratas) AUC ir C_{max} atitinkamai 130 % ir 98 %. Todėl skiriant vartoti kartu su CYP2C8 substratais (pvz.: repaglinidu, dasabuviru, seleksipagu, roziglitazonu, pioglitazonu, montelukastu), reikia būti atsargiems, nes pirtobrutinibas gali didinti CYP2C8 substratų koncentracijas plazmoje.

BCRP substratai

Pirtobrutinibas yra vidutinio stiprumo BCRP inhibitorius. Pirtobrutinibas padidino rozuvastatino (BCRP substratas) AUC ir C_{max} atitinkamai 140 % ir 146 %. Todėl skiriant vartoti kartu su BCRP substratais (pvz.: rozuvastatinu), reikia būti atsargiems, nes pirtobrutinibas gali didinti BCRP substratų koncentracijas plazmoje. Jei negalima išvengti kartu vartojimo su mažo terapinio indekso

BCRP substratais (pvz., didelėmis metotreksato dozėmis, mitoksantronu), reikėtų apsvarstyti atidų klinikinį stebėjimą.

P-gp substratai

Pirtobrutinibas yra silpno poveikio P-gp inhibitorius. Pirtobrutinibas padidino digoksino (P-gp substratas) AUC ir C_{max} atitinkamai 35 % ir 55 %. Taigi, pirtobrutinibas gali didinti P-gp substratų koncentracijas plazmoje. Jei vartojimo kartu su mažo terapinio indekso P-gp substratais (pvz., dabigatranu eteksilatu ir digoksinu) išvengti negalima, reikia apgalvotai atidžiai stebėti klinikinę būklę.

CYP2C19 substratai

Pirtobrutinibas yra silpno poveikio CYP2C19 inhibitorius. Pirtobrutinibas padidino omeprazolo (CYP2C19 substratas) AUC ir C_{max} atitinkamai 56 % ir 49 %. Taigi pirtobrutinibas gali didinti CYP2C19 substratų koncentracijas plazmoje. Jei vartojimo kartu su mažo terapinio indekso CYP2C19 substratais (pvz., fenobarbitaliu ir mefenitoinu) išvengti negalima, reikia apgalvotai atidžiai stebėti klinikinę būklę.

CYP3A substratai

Pirtobrutinibas yra silpno poveikio CYP3A inhibitorius. Pirtobrutinibas padidino per burną vartojamo midazolamo (jautres CYP3A substratas) AUC ir C_{max} atitinkamai 70 % ir 58 %. Pirtobrutinibas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio į veną suleisto midazolamo ekspozicijai. Taigi, pirtobrutinibas gali didinti CYP3A substratų koncentracijas plazmoje. Jei vartojimo kartu su mažo terapinio indekso CYP3A substratais (pvz.: alfentaniliu, midazolamu, takrolimuzu) išvengti negalima, reikia apgalvotai atidžiai stebėti klinikinę būklę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Remiantis pirtobrutinibo tyrimų su gyvūnais ir genotoksiškumo tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), nėščios moters vartojamas pirtobrutinibas gali pakenkti vaisiui. Vaisingos moterys gydymo metu ir 5 savaites po paskutiniosios Jaypirca dozės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrams patariama naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir neapvaisinti partnerės gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutiniosios Jaypirca dozės (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie Jaypirca vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jaypirca negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar pirtobrutinibas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Jaypirca metu žindymą reikia nutraukti ir negalima žindyti dar vieną savaitę po paskutiniosios Jaypirca dozės.

Vaisingumas

Duomenų apie pirtobrutinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jaypirca silpnai veikė gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kai kuriems pacientams gydymo Jaypirca metu pasireiškė nuovargis, galvos svaigimas bei astenija ir į tai reikia atsižvelgti, vertinant paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

1 153 pacientams, gydytiems, Jaypirca, dažniausiai pasireiškusios bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 % pacientų) buvo neutropenija (27,4 %) ir hemoragija (20,4 %).

Dažniausiai pasireiškusios sunkios (≥ 3 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos (≥ 5 % pacientų) buvo neutropenija (22,8 %), anemija (9,0 %), pneumonija (8,8 %) ir trombocitopenija (7,2 %).

Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 3,3 %, o dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios teko nutraukti gydymą, buvo pneumonija (0,8 %). Dozės sumažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 4,3 %, o dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios teko sumažinti dozę, buvo neutropenija (2,4 %).

Su Jaypirca susijusios pavojingos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 18,0 % pacientų, o dažniausios pavojingos nepageidaujamos reakcijos (≥ 1 % pacientų) buvo pneumonija (8,2 %), hemoragija (2,9 %), neutropenija (2,6 %), anemija (2,4 %), prieširdžių virpėjimas ir (ar) prieširdžių plazdėjimas (1,1 %) ir šlapimo takų infekcija (1,0 %).

Mirtinos nepageidaujamos reakcijos buvo stebėtos 0,7 % pacientų, sirgusių pneumonija, 0,3 % pacientų, kuriems pasireiškė kraujavimas ir 0,1 % pacientų, kuriems pasireiškė šlapimo takų infekcija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), kurios buvo susijusios su Jaypirca monoterapija, remiantis klinikinių tyrimų ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautais duomenimis. Klinikinių tyrimų metu nustatytos NRV pagrįstos suminiai 1 153 pacientų, kuriems 1/2 fazės klinikinio tyrimo metu buvo skirta monoterapija Jaypirca pradine 200 mg doze vieną kartą per parą ir nebuvo dozės didinimo ar 3 fazės tyrimų metu buvo skirta monoterapija Jaypirca 200 mg doze vieną kartą per parą, duomenimis. Pacientai buvo gydyti dėl MLL, lėtinės limfocitinės leukemijos / smulkių limfocitų limfomos (LLL / SLL) ir kitokios nei ne Hodžkinio (Hodgkin) limfomos (NHL). Pacientai buvo veikiami Jaypirca vidutiniškai 18 mėnesių. NRV yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. NRV, kurios pasireiškė Jaypirca gydytiems pacientams

Organų sistemų klasės (<i>MedDRA</i>)	NRV	Dažnio kategorija (%) (visų laipsnių)	≥ 3 laipsnio ^c (%)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija	Labai dažnas (13,9)	8,8
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas (13,4)	0,3
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas (9,2)	1,3
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^b	Labai dažnas (27,4)	22,8
	Anemija ^b	Labai dažnas (18,4)	9,0
	Trombocitopenija ^b	Labai dažnas (14,7)	7,2
	Limfocitozė ^b	Dažnas (5,0)	3,2
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (10,7)	0,5
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas/ prieširdžių plazdėjimas	Dažnas (3,1)	1,6

Organų sistemų klasės (MedDRA)	NRV	Dažnio kategorija (%) (visų laipsnių)	≥ 3 laipsnio ^c (%)
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujavimas ^b	Labai dažnas (20,4)	2,9
	Kraujavimas iš nosies	Dažnas (4,2)	0,1
	Hematurija	Dažnas (4,8)	0,2
	Hematoma	Dažnas (2,4)	0,3
	Kraujavimas iš akies junginės	Dažnas (1,5)	0,1
	Mėlynių atsiradimas ^b	Labai dažnas (17,0)	0,2
	Sumušimas	Labai dažnas (14,2)	0,1
	Taškinės kraujosruvos	Dažnas (5,1)	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas (19,5)	0,7
	Pykinimas	Labai dažnas (13,0)	0,3
	Pilvo skausmas	Dažnas (7,4)	0,7
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^b	Labai dažnas (19,2)	1,2
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Labai dažnas (12,5)	0,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas (17,9)	1,4
	Periferinė edema	Dažnas (9,0)	0,3

^a Dažnis apskaičiuotas pagal Jaypirca ekspoziciją pacientams, sergantiems piktybiniais B ląstelių navikais

^b Apima keletą nepageidaujamų reakcijų sąvokų

^c Sunkumo laipsniui priskiriama pagal 5.0 versijos Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*)

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant 1 fazės tyrimą, kurio metu pacientams buvo skiriamos kartotinės iki 300 mg dozės vieną kartą per parą, didžiausia toleruojama dozė nebuvo pasiekta. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, skiriant didžiausią vienkartinę 900 mg dozę, toksiškumo priklausomybės nuo dozės nepastebėta. Pirtobrutinibo perdozavimo požymiai ir simptomai nenustatyti ir specifinio gydymo pirtobrutinibo perdozavimo atveju nėra.

Perdozavusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir jiems skirti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteino kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EL05

Veikimo mechanizmas

Pirtobrutinibas yra grįžtamasis ne kovalentine jungtimi prisijungiantis BTK inhibitorius. BTK – tai signalinis B ląstelių antigeno receptoriaus (BLAR) ir citokinų signalinių kelių receptoriaus baltymas. B ląstelėse BTK signalizacija suaktyvina B ląstelių proliferacijai, judėjimui, chemotaksei ir adhezijai būtinus kelius. Pirtobrutinibas prisijungia prie laukinio tipo BTK ir su BTK, turinčiu C481 mutacijų, todėl slopina BTK kinazės aktyvumą.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Vienos 900 mg pirtobrutinibo dozės poveikis koreguotam QT (QTc) intervalui buvo tirtas tyrime, kuriame poveikis buvo palygintas su placebo ir aktyviu kontroliniu vaistiniu preparatu, dalyvaujant 30 sveikų tiriamųjų. Pasirinkta dozė yra maždaug 2 kartus didesnė už koncentraciją, kuri pasiekama pusiausvyros apykaitos vartojant rekomenduojamą 200 mg dozę vieną kartą per parą. Pirtobrutinibas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio QT intervalui (t. y., > 10 ms), pakoreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį naudojant Fridericia formulę (QTcF), ir ryšio tarp pirtobrutinibo ekspozicijos ir QT intervalo pokyčio nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Mantijos ląstelių limfoma

Jaypirca veiksmingumas MLL sergantiems suaugusiems pacientams buvo tirtas 1/2 fazės atvirame, multicentriniame vienos grupės klinikiniam tyrime: 18001 tyrimas (*BRUIN*). Tyrimas turėjo dvi dalis: 1 – tai didžiausios toleruojamos dozės nustatymo (dozės eskalavimo) fazė, kurios metu buvo tirta monoterapija nuo 25 mg iki 300 mg pirtobrutinibo dozėmis vieną kartą per parą, ir 2 – tai dozės didinimo (dozės ekspansijos) fazė. Pagrindinis 1 fazės dalies tikslas buvo nustatyti rekomenduojamą 2 fazės pirtobrutinibo dozę, buvo nustatyta 200 mg dozė vieną kartą per parą, o didžiausia toleruojama dozė nenustatyta. Pagrindinis 2 fazės dalies tikslas buvo įvertinti pirtobrutinibo priešnavikinį aktyvumą atsižvelgiant į bendrąjį atsako dažnį, kurį įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas. Pacientai vartojo Jaypirca per burną kiekvieną dieną iki tol, kol liga ėmė progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksiškumas.

Į 18001 tyrimą buvo įtraukti ir gydyti iš viso 164 pacientai, kuriems buvo diagnozuota MLL, ir pirminės analizės rinkinį (PAR) veiksmingumui įvertinti sudarė pirmieji į tyrimą įtraukti 90 pacientų, kuriems diagnozuota MLL, nebuvo žinomos centrinės nervų sistemos (CNS) pažaidos, prieš tai buvo gydyti BTK inhibitoriumi, suvartoję vieną ar daugiau Jaypirca dozių ir turėjo bent 1 radiologiniu tyrimu įvertinamą ligos vietą. Amžiaus mediana – 70 metų (kitimo sritis – 46–87 metai), 80 % buvo vyriškos lyties, 84,4 % baltųjų rasės, 67,8 % pradinė veiklumo būklė pagal Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupę (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) buvo įvertinta 0 ir 31,1 % veiklumo būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 1. Pacientams prieš tai skirtų gydymo eilių skaičiaus mediana – 3 (kitimo sritis – nuo 1 iki 8), o 81,1 % pacientų paskutinio ankstesnio gydymo BTK inhibitoriumi nutraukimo priežastis buvo ligos progresavimas ir 13,3 % pacientų – netoleravimas. 95,6 % pacientų pirmiau buvo skirtas gydymas antikūnais prieš CD20, 87,8 % – chemoterapija, 18,9 % – autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, 4,4 % – alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija, 15,6 % pirmiau buvo skitas BCL2 inhibitorius ir 4,4 % – pirmesnė chimerinio antigeno receptoriais modifikuotų T ląstelių (CAR-T) terapija. 38,9 % pacientų buvo ekstranodalinė pažaida, o 26,7 % naviko apimtis didesnė arba lygi 5 cm. 22,2 % tiriamųjų supaprastinto MLL tarptautinio prognozavimo indekso (angl. *the simplified MCL International Prognostic Index, sMIPI*) balas buvo mažas, 55,6 % – vidutinis ir 22,2 % – didelis.

Dozė buvo sumažinta 9 iš 164 MLL sergančių pacientų, įtrauktų į 18001 tyrimą, įskaitant 6 tiriamuosius, kuriems pasireiškė atsakas, kurie galėjo tęsti gydymą ir jiems pasireiškęs atsakas išsilaikė po dozės sumažinimo iki 150 mg vieną kartą per parą (3), 100 mg vieną kartą per parą (2) ir 50 mg vieną kartą per parą (1).

Jaypirca veiksmingumas buvo vertinamas pagal 2014 m. Lugano piktybinės limfomos kriterijus. Veiksmingumo pacientams, kuriems prieš tai buvo skirtas bent vienas BTK inhibitorius ir kurie buvo įtraukti į PAR, duomenų suvestinė pateikta 2 lentelėje. Septyniasdešimt devyni (79) iš 90 pacientų, kurių duomenys buvo įtraukti į PAR analizę, išgėrė bent vieną 200 mg dozę vieną kartą per parą. Septyniasdešimt septyni (77) iš šių 79 pacientų pradėjo gydymą 200 mg doze vieną kartą per parą, 1 mažesnė dozė buvo padidinta ir 1 didesnė dozė buvo sumažinta. Gydymo trukmės mediana – 5,24 mėnesio (kitimo sritis – 0,2–39,6 mėnesio). Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas (n = 51), atsako trukmės mediana – 1,84 mėn. (kitimo sritis – nuo 1,0 iki 7,5 mėnesio).

Nors į pogrupių analizės įtraukti riboto pacientų skaičiaus duomenys, buvo stebėti kliniškai reikšmingi veiksmingumo duomenys visuose svarbiuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurie nutraukė pirmesnę gydymą BTK inhibitoriumi dėl netoleravimo ar progresavimo, ir nepriklausomai nuo pirmiau skirtų gydymo būdų skaičiaus ir tipo.

2 lentelė. 18001 tyrimo veiksmingumo MLL sergantiems pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti bent vienu BTK inhibitoriumi, duomenų suvestinė

	Pirtobrutinibas N = 90
Objektyvaus atsako dažnis (visiškas atsakas + dalinis atsakas)	
Dažnis – procentai (95 % PI)	56,7 (45,8, 67,1)
VA – procentai	18,9
DA – procentai	37,8
Atsako trukmė	
Mediana – mėnesiai (95 % PI)	17,61 (7,29, 27,24)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas, NN = nenustatoma, VA = visiškas atsakas, DA = dalinis atsakas.

Duomenų uždarymo data: 2022 m. liepos 29 d. Atsako trukmės stebėjimo laikotarpio mediana – 12,68 mėnesio.

Lėtinė limfocitinė leukemija

Jaypirca veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems LLL, buvo įvertintas atliekant tris atsitiktinių imčių kontroliuojamus III fazės tyrimus.

BRUIN-CLL-313 (tyrimas 20023)

Jaypirca veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, daugiacentriame, atvirame, aktyviai kontroliuojamame tyrime su 282 pacientais kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo LLL / SLL be 17p delecijos (BRUIN-CLL-313, tyrimas 20023). Pacientams santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti

- Jaypirca, vartojama per burną vieną kartą per parą 200 mg doze iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo, arba
- bendamustiną ir rituksimabo preparatą (BR): 90 mg/m² bendamustino į veną (kiekvieno 28 dienų kurso 1 ir 2 paromis) kartu su rituksimabo vaistiniu preparatu (375 mg/m² į veną 1 kurso 1 parą, po to – 500 mg/m² kitų kursų 1 parą) iki 6 kursų.

Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities (IGHV) mutacijos būseną (mutavusi arba nemutavusi) ir pagal Rai stadiją (maža/vidutinė arba didelė rizika). 141 iš 282 pacientų buvo paskirta monoterapija Jaypirca ir 141 – BR. Patvirtinus ligos progresavimą, pacientai, kurie buvo gydyti atsitiktiniu būdu paskirtais BR, turėjo galimybę pereiti į monoterapijos Jaypirca grupę. Iš 141 BR grupės pacientų 18 perėjo į kitą grupę ir vartojo Jaypirca.

Pradinės savybės grupėse buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 66 metai (kitimo sritis – nuo 29 iki 88 metų), 61 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 73 % – baltaodžiai. Pradinė veiklumo būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 balu 94 % pacientų, o 34 % pacientų buvo diagnozuota III arba IV Rai stadijos liga. Tarp pacientų, kurie buvo ištirti centralizuotai, 9 % (22 iš 244 pacientų) nustatyta TP53 mutacija, 56 % (149 iš 268 pacientų) nustatytos nemutavusios IGHV ir 16 % (27 iš 174) – kompleksinis kariotipas.

Pirminis (pagrindinis) veiksmingumo rezultato rodiklis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kurį įvertino Nepriklausomas vertinimo komitetas (NPK). Numatomo tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 28,1 mėnesio. Pirtobrutinibo veiksmingumo rezultatai buvo stebimi visuose pogrupiuose, įskaitant tuos, kurie turi IGHV mutaciją arba jos neturi, nepriklausomai nuo amžiaus. Pirminės analizės veiksmingumo rezultatai pateikti 3 lentelėje. Kaplan-Meier IBLP kreivė pavaizduota 1 pav.

3 lentelė. BRUIN-CLL-313 veiksmingumo rezultatai pagal NPK (angl. *intent to treat, ITT* populiacija)

Parametras ^a	Pirtobrutinibas (N = 141)	Bendamustinas ir rituksimabas (N = 141)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Įvykių skaičius, n	13 (9 %)	48 (34 %)
Ligos progresavimas	13 (9 %)	40 (28 %)
Mirtis	0	8 (6 %)
IBLP mediana (95 % PI), mėnesiais ^b	NE (NE, NE)	33,5 (32,7; NE)
RS (95 % PI) ^c	0,20 (0,11; 0,37)	
P vertė ^d	< 0,0001	
24 mėnesių IBLP dažnis (95 % PI, %) ^b	93 % (88, 96)	71 % (61, 78)
Bendrasis atsako dažnis ^e		
BAD, n (95 % PI, %)	133 (94 %) (89, 98)	114 (81 %) (73, 87)
VA, n	19 (13 %)	29 (21 %)
DA, n	114 (81 %)	85 (60 %)

PI – pasikliautinis intervalas; VA – visiškas atsakas; VAI – visiškas atsakas su nevisišku hematopoeziniu atsigavimu; RS – rizikos santykis; NE – neįmanoma apskaičiuoti; nDA – nodulinis dalinis atsakas; BAD – bendrasis atsako dažnis; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA – dalinis atsakas.

a Veiksmingumas buvo įvertintas pagal 2018 m. tarptautinio lėtinės limfocitinės leukemijos seminaro darbo grupės (angl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL*) pateiktas rekomendacijas.

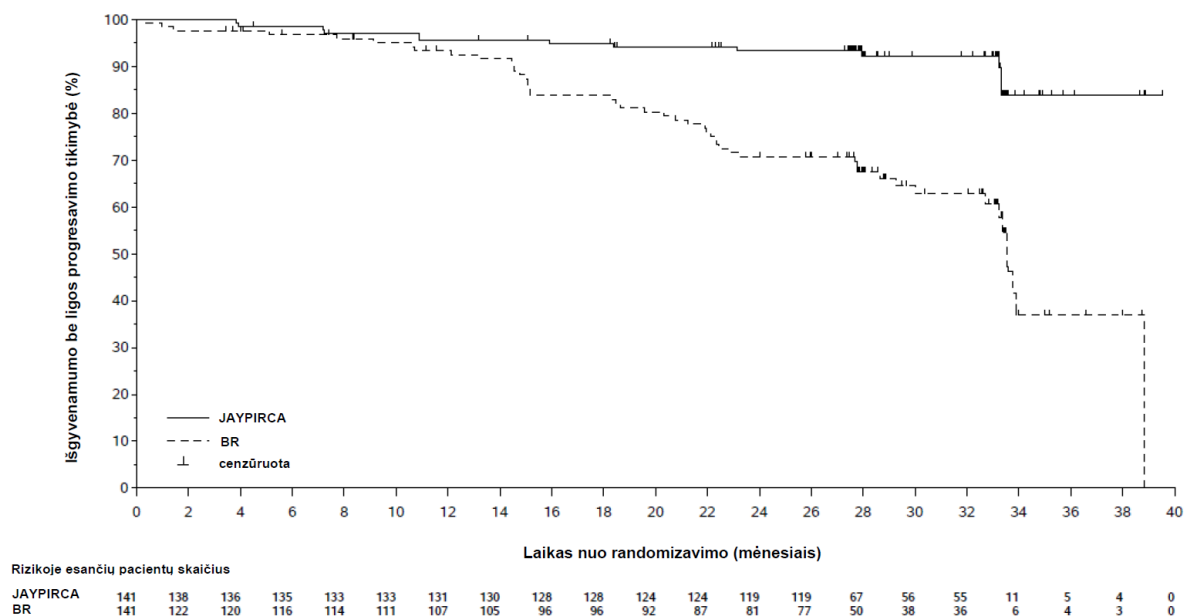
b Remiantis Kaplan-Meier įverčiu.

c Remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu.

d Dvipusė p-reikšmė pagrįsta stratifikuoto logaritminio rango kriterijumi.

e Apibrėžiamas kaip VA + VAI + nDA + DA. Nė vieno paciento geriausias atsakas nebuvo VAI arba nDA.

1 paveikslas. NPK įvertinto IBLP Kaplan-Meier kreivė tyrime BRUIN-CLL-313 (ITT populiacija)



Analizės metu bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenys buvo negalutiniai. Taikant apskaičiuotąją 32,2 mėnesio tolesnio stebėjimo trukmės medianą, BI mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje, o reikšminį patyrė mažiau nei 5 % pacientų.

BRUIN-CLL-314 (tyrimas 20030)

Jaypirca veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, daugiacentriame, atvirame aktyviai kontroliuojamame tyrime su 662 pacientais, sergančiais recidyvuojančia arba atsparia LLL / SLL, kurie anksčiau nebuvo gydyti BTK inhibitoriumi, arba anksčiau negydyta LLL / SLL (BRUIN-CLL-314, tyrimas 20030). Pacientai buvo santykiu 1:1 randomizuoti vartoti

- Jaypirca, geriamą vieną kartą per parą 200 mg doze iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo, arba
- Ibrutinibą, geriamą vieną kartą per parą 420 mg doze iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal 17p delecijos būseną (buvimą ir nebuvimą) ir ankstesnių gydymo kursų skaičių (0, 1 arba ≥ 2). 331 iš 662 pacientų buvo paskirta monoterapija Jaypirca ir 331 – ibrutinibo monoterapija.

Pradinės savybės grupėse buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 67 metai (kitimo sritis – nuo 34 iki 90 metų), 65 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 76 % – baltodžiai. Pradinė veiklumo būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 balu 97 % pacientų, o 38 % pacientų buvo diagnozuota III arba IV Rai stadijos liga. Tarp tų pacientų, kurie buvo ištirti centralizuotai, 14 % (73 iš 538) nustatyta 17p delecija, 31 % (170 iš 557) - TP53 mutacija, 67 % (382 iš 570 pacientų) - nemutavusės IGHV ir 37 % (182 iš 486 pacientų) - sudėtingas kariotipas.

Pacientų ankstesnių gydymo kursų mediana buvo 1 (intervalas: nuo 0 iki 9), 34 % pacientų anksčiau nebuvo gydyti, o 66 % anksčiau buvo taikytas bent 1 gydymo kursas. Iš viso 62 % pacientų anksčiau buvo taikyta chemoterapija, o 6 % – gydymas BCL2 inhibitoriumi.

Veiksmingumą Nepriklausomas priežiūros komitetas (NPK) nustatė remdamasis bendroju atsako dažniu (BAD) ir atsako trukme ITT populiacijoje ir atkrytį patyrusios arba atsparioje gydymui populiacijoje. Pirtobrutinibas parodė ne mažesnę veiksmingumą nei ibrutinibas pagal BAD pagrindinę

vertinamąją baigtį tiek ITT, tiek atkryčio ar refrakterinėje populiacijose ($p < 0,0001$). Pirtobrutinibo atveju visų organizmo atsaką patyrusių pacientų atsako trukmės mediana buvo 3,8 mėnesio, o ibrutinibo atveju – 3,9 mėnesio. Nuoseklūs veiksmingumo rezultatai buvo nustatyti visuose svarbiuose pogrupiuose, įskaitant tuos, kuriuose yra 17p delecija, anksčiau negydytus pacientus ir nepriklausomai nuo amžiaus. ITT populiacijos pirminės analizės veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. BRUIN-CLL-314 veiksmingumo rezultatai pagal NPK (ITT populiacija)

Parametras ^a	Pirtobrutinibas (N = 331)	Ibrutinibas (N = 331)
Bendrasis atsako dažnis ^b		
BAD, n (95 % PI, %)	288 (87 %) (83, 90)	260 (79 %) (74, 83)
VA, n	15 (5 %)	8 (2 %)
VAi, n	1 (0,3 %)	0
DA, n	272 (82 %)	252 (76 %)
Atsako dažnio santykis (95 % PI) ^c	1,11 (1,03; 1,19)	
P vertė ^d	< 0,0001	
Atsako trukmė		
AT mediana, mėnesiai (95 % PI) ^e	24,7 (24,4; NE)	NE (NE; NE)
AT dažnis po 12 mėnesių, % (95 % PI) ^e	88 (83, 92)	85 (79, 89)

PI – pasikliautinis intervalas; VA – visiškas atsakas; VAi – visiškas atsakas su nevisišku hematopoeziniu atsigavimu; AT – atsako trukmė; NE – neįmanoma apskaičiuoti; nDA – nodulinis dalinis atsakas; BAD – bendrasis atsako dažnis; DA – dalinis atsakas.

a Veiksmingumas buvo įvertintas pagal 2018 m. tarptautinio lėtinės limfocitinės leukemijos seminaro darbo grupės (angl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, iwCLL) pateiktas rekomendacijas.

b Apibrėžiamas kaip VA + VAi + nDA + DA. Nė vieno paciento geriausias atsakas nebuvo nDA.

c Įvertis stratifikuotas pagal atsitiktinių imčių stratifikacijos veiksnus.

d Dvipusė p vertė, pagrįsta stratifikuotu Wald lygiavertiškumo testu, kurio lygiavertiškumo riba yra 0,88. BAD lygiavertiškumui testuoti ITT populiacijoje iš pradžių buvo paskirtas 0,005 dvipusio reikšmingumo lygis.

e Remiantis Kaplan-Meier įverčiu. Apskaičiuota AT tolesnio stebėjimo mediana buvo 14,8 mėnesio.

Analizės metu bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenys buvo negalutiniai. Esant įvertintam tolesnio stebėjimo laikotarpiui 22,3 mėnesio medianai, BI mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje, o įvykį patyrė 7% pacientų.

BRUIN-CLL-321 (tyrimas 20020)

Jaypirca veiksmingumas LLL sergantiems pacientams, pirmiau gydytiems BTK inhibitoriumi, buvo įvertintas, daugiacentriame, tarptautiniame, atvirame, aktyviai kontroliuojamame klinikiniam tyrime (BRUIN CLL-321, 20020 tyrimas). Į tyrimą buvo įtraukti 238 pacientai, kuriems diagnozuota LLL / mažų limfocitų limfoma ir pirmiau buvo gydyti BTK inhibitoriumi. Pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti Jaypirca 200 mg dozė per burną vieną kartą per parą tol, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksiškumas, arba tyrėjo nuožiūra paskirtas gydymas:

- idelalisibas kartu su rituksimabo vaistiniu preparatu (IR): 150 mg idelalisibo per burną du kartus per parą tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksiškumas, kartu su 8 rituksimabo vaistinio preparato infuzijomis (375 mg/m² į veną pirmąją (1 para) pirmojo (1 kursas) kurso parą, po to – po 500 mg/m² kas 2 savaites (4 dozės), o dar vėliau – kas 4 savaites (3 dozės) (28 dienų trukmės kursai);
- bendamustinas kartu su rituksimabo vaistiniu preparatu (BR): 70 mg/m² bendamustino į veną (kiekvieno 28 dienų kurso 1 ir 2 paromis) kartu su rituksimabo vaistiniu preparatu (375 mg/m² į veną 1 kurso 1 parą, po to – 500 mg/m² kitų kursų 1 parą) iki 6 kursų.

Atsitiktinės imtys buvo stratifikuojamos atsižvelgiant į 17p delecijos būklę (taip/ne) ir pirmesnį gydymą venetoklaksu (taip/ne). 119 iš 238 pacientų buvo paskirta monoterapija Jaypirca, 82 – IR ir 37 – BR. Patvirtinus ligos progresavimą, pacientai, kurie buvo gydyti atsitiktiniu būdu paskirtais IR ar BR, turėjo galimybę pereiti į monoterapijos Jaypirca grupę. Pradinės savybės grupėse buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 67 metai (kitimo sritis – nuo 42 iki 90 metų), 70 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 81 % – baltųjų rasės. Pradinė veiklumo būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1 balu 93 % pacientų, o 44 % pacientų buvo diagnozuota III arba IV Rai stadijos liga. Tarp pacientų, kurie buvo ištirti centralizuotai, 57 % (101 iš 176 pacientų) buvo aptiktos 17p delecija ir (arba) TP53 mutacija, 86 % (164 iš 190 pacientų) turėjo nemutavusias IGHV ir 65 % (97 iš 149) turėjo kompleksinį kariotipą.

Pacientai prieš tai buvo gydyti vidutiniškai 3 eilių gydymo būdais (kitimo sritis – nuo 1 iki 13), 57 % pirmiau buvo gydyti bent 3 gydymo būdais ir 51 % pirmiau buvo gydyti BCL2 inhibitoriumi. Dažniausiai pirmiau vartoti BTK inhibitoriai buvo ibrutinibas (87 %), akalabrutinibas (16 %) ir zanubrutinibas (7 %). 70 % pacientų nutraukė naujausio BTK inhibitoriaus vartojimą dėl atsparios arba progresuojančios ligos, 14 % nutraukė vartojimą dėl toksiškumo ir 15 % nutraukė vartojimą dėl kitokių priežasčių.

Veiksmingumo duomenys buvo pagrįsti nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertintu išgyvenamumu be ligos progresavimo (IBLP) skiriant monoterapiją pirtobrutinibu, palyginti su tyrėjo nuožiūra paskirtu gydymu. Pirmąją tyrimo vertinamoji baigtis buvo pasiekta iš anksto suplanuotos NPK įvertintų IBLP duomenų galutinės analizės laiku (duomenų rinkimo uždarymo data – 2023 m. rugpjūčio 29 d.). Atliekant atnaujintų duomenų analizę (duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. rugpjūčio 29 d.) po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana – 19,4 mėnesio (kitimo sritis – nuo 0,03 iki 33,3 mėnesio) vartojant pirtobrutinibą ir 17,7 mėnesio (kitimo sritis – nuo 0,03 iki 27,9 mėnesio) vartojant tyrėjo nuožiūra paskirtą gydymą, NPK pateiktas IBLP įvertinimas vartojant pirtobrutinibą pagerėjo, palyginti su tyrėjo nuožiūra paskirto gydymo grupe, kur jis atitiko pirminės analizės duomenis. Buvo stebėti kliniškai reikšmingi veiksmingumo duomenys, rodantys pirtobrutinibo pranašumą svarbiuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurie nutraukė pirmesnę terapiją BTK inhibitoriumi dėl netoleravimo arba ligos progresavimo, neatsižvelgiant į pirmesnių gydymo būdų skaičių ir tipą. Veiksmingumo duomenis žr. 5 lentelėje. Kaplan-Meier IBLP kreivė pavaizduota 2 pav.

5 lentelė. NPK pateikti veiksmingumo pacientams, kuriems diagnozuota LLL ir kurie pirmiau buvo gydyti BTK inhibitoriumi, duomenys – ITT populiacija (20020 tyrimas)

	200 mg pirtobrutinibo vieną kartą per parą (N = 119)	Tyrėjo nuožiūra paskirtas gydymas idelalisibu kartu su rituksimabu arba bendamustinu kartu su rituksimabu (N = 119)
Išgyvenimas be ligos progresavimo^a		
Įvykių skaičius, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Ligos progresavimas	60 (50 %)	66 (55 %)
Mirtis	14 (12 %)	13 (11 %)
IBLP mediana (95 % PI), mėnesiai ^b	14,0 (11,2, 16,6)	8,7 (8,1, 10,4)
RS (95 % PI) ^c	0,54 (0,39, 0,75)	
P-reikšmė ^d	0,0002	

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. rugpjūčio 29 d.

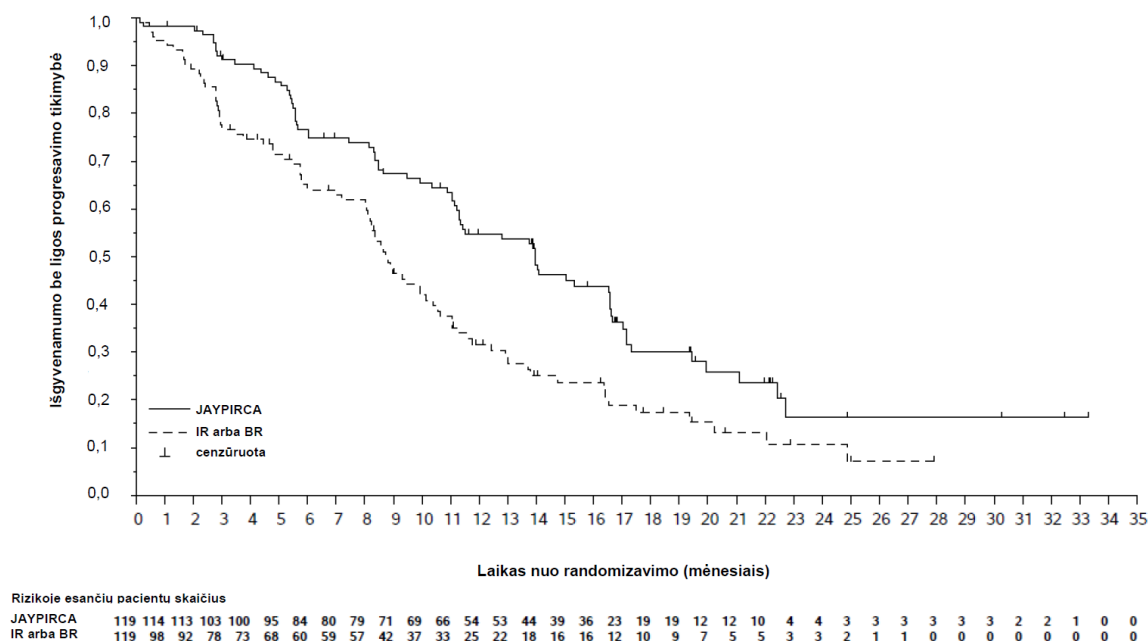
^a Veiksmingumas buvo įvertintas pagal 2018 m. tarptautinio lėtinės limfocitinės leukemijos seminaro darbo grupės (angl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL*) pateiktas rekomendacijas.

^b Remiantis Kaplan-Meier įverčiu.

^c Remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu.

^d 2-pusė nominali p-reikšmė pagrįsta stratifikuoto logaritminio rango kriterijumi.

2 paveikslas. NPK įvertinto pacientų, kuriems diagnozuota LLL ir kurie pirmiau buvo gydyti BTK inhibitoriumi, IBLP 20020 tyrimo metu Kaplan-Meier kreivės



Bendrojo išgyvenimo (BI) stebėjimo trukmės mediana vartojant pirtobrutinibą – 20,4 mėnesio, o tyrėjo nuožiūra paskirto gydymo grupėje – 19,2 mėnesio, mirė 38 pacientai (32,0 %) pirtobrutinibo grupėje ir 32 pacientai (27,0 %) tyrėjo nuožiūra paskirto gydymo grupėje. BI mediana vartojant pirtobrutinibą – 29,7 mėnesio (95 % PI: 27,1, NN) ir nepasiekta tyrėjo nuožiūra paskirto gydymo grupėje. RS – 1,090 (95% PI: 0,679, 1,749; $p = 0,7202$). BI analizė gali būti klaidinanti dėl 50 iš 119 pacientų, perėjusių iš tyrėjo nuožiūra paskirto gydymo grupės į pirtobrutinibo grupę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Jaypirca tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis subrendusių B ląstelių piktybinių navikų indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pirtobrutinibo farmakokinetika buvo apibūdinta sveikų tiriamųjų ir vėžiu sergančių pacientų organizme. Dozių kitimo sritis – nuo 25 mg iki 300 mg vieną kartą per parą (0,125–1,5 karto didesnės už rekomenduojamą 200 mg dozę vieną kartą per parą), iki vienkartinės 900 mg dozės. Ekspozicijos plazmoje padidėjimas buvo maždaug proporcingas dozei. Pusiausvyros apykaita buvo pasiekta per 5 dozavimo vieną kartą per parą paras ir, atsižvelgiant į AUC , vidutinis santykinis kaupimasis (kintamumo koeficientas – angl. *coefficient of variation, CV %*) vėžiu sergančių pacientų organizme vartojant 200 mg dozę vieną kartą per parą buvo 1,63 (26,7 %). Pirtobrutinibo FK pokyčius lėmė trys pacientų veiksniai: kūno masė, albumino koncentracija serume ir absoliutus aGFG. Prognozuojama,

kad kūno masei padidėjus nuo 70 kg iki 120 kg, pirtobrutinibo klirensas padidės 24 %. Prognozuojama, kad absoliučiam aGFG sumažėjus nuo 90 ml/min. iki 30 ml/min., pirtobrutinibo klirensas sumažės 16 %; ir prognozuojama, kad albumino koncentracijai serume sumažėjus nuo 40 g/l iki 30 g/l, pirtobrutinibo klirensas padidės 21 %. Mažai tikėtina, kad vien šie veiksniai nelemtų reikšmingus pirtobrutinibo FK pokyčius, ir dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vėžiu sergantiems pacientams vartojant rekomenduojamą 200 mg dozę vieną kartą per parą, vidutiniai ($CV\%$) AUC ir C_{max} pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo atitinkamai 97 100 val.*ng/ml (35,5 %) ir 6 690 ng/ml (24 %).

Vartojant rekomenduojamą dozę, pirtobrutinibas pasiekia farmakokinetinę ekspoziciją, kuri gali viršyti BTK IC_{96} esant mažiausiai koncentracijai ir tokiu būdu tonizuoti BTK taikinį visą vieną kartą per parą vartojamos dozės laikotarpį, neatsižvelgiant į būdingą BTK apykaitos greitį.

Absorbcija

Absolūtus biologinis pirtobrutinibo prieinamumas vieną 200 mg dozę išgėrusių sveikų tiriamųjų organizme buvo 85,5 %. Laikotarpio, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (t_{max}), mediana – maždaug 2 valandos ir vėžiu sergančių pacientų, ir sveikų tiriamųjų organizme. pH nepriklauso nuo absorbcijos.

Maisto poveikis

Sveikiems tiriamiesiems suvalgius labai riebaus ir daug kalorijų turinčio maisto, pirtobrutinibo C_{max} sumažėjo 23 % ir 1 valanda pailgėjo t_{max} . Poveikio pirtobrutinibo AUC nebuvo. Pirtobrutinibą galima vartoti valgant ir be maisto.

Pasiskirstymas

Vidutinis tariamas centrinis pirtobrutinibo pasiskirstymo tūris vėžiu sergančių pacientų organizme – 35,4 l. Prie plazmos baltymų prisijungia 96 % ir prisijungimas nuo 0,5 iki 50 μM koncentracijų ribose nuo koncentracijos nepriklauso. Sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, plazmoje prie plazmos baltymų prisijungė 96 %. Vidutinis koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis – 0,79.

Biotransformacija

Metabolizmas kepenyse yra pagrindinis pirtobrutinibo klirenso būdas. Pirtobrutinibas yra metabolizuojamas į keletą neaktyvių metabolitų, veikiant CYP3A4, UGT1A8 ir UGT1A9. Kliniškai reikšmingo CYP3A moduliacijos poveikio pirtobrutinibo ekspozicijai nenustatyta.

Pirtobrutinibas slopina CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4 *in vitro* ir minimaliai slopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ar CYP2D6, esant 60 μM . *In vitro* pirtobrutinibas sužadina CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 ir CYP2B6.

Pirtobrutinibas minimaliai slopina UGT1A1 *in vitro*, $IC_{50} = 18 \mu M$.

Vartojimas kartu su pernašos substratais ir (arba) inhibitoriais

Tyrimai *in vitro* parodė, kad pirtobrutinibas yra P-gp ir BCRP substratas.

Pirtobrutinibas yra P-gp ir BCRP inhibitorius *in vitro*. Klinikinių tyrimų metu pirtobrutinibas paveikė digoksino (P-gp substratas) ir rozuvastatino (BCRP substratas) FK (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Vidutinis tariamasis pirtobrutinibo klirensas – 1,98 l/val., o pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 19,9 valandų. Sveikiems savanoriams išgėrus vieną radioaktyvaus žymėtojo 200 mg

pirtobrutinibo dozę, 37 % dozės pasišalino su išmatomis (18 % nepakitusio) ir 57 % su šlapimu (10 % nepakitusio).

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis, rasė ir kūno masė

Remiantis vėžiu sergančių pacientų farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, amžius (kitimo sritis – nuo 22 iki 95 metų), rasė, lytis ir kūno masė (kitimo sritis – nuo 35,7 iki 154 kg) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos pirtobrutinibo ekspozicijai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis vėžiu sergančių pacientų farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, pirtobrutinibo klirensas iš pacientų, sergančių lengvu (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min.) ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min.), organizmo buvo nuo 16 % iki 27 % mažesnis, palyginti su klirensu iš pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizmo, todėl tikėtina ekspozicija pacientų, kuriems pasireiškia lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme – $AUC = 94\ 100\ \text{ng}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ir $C_{max} = 6\ 680\ \text{ng}/\text{ml}$ (16–19 % didesnė, palyginti su pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali), o pacientų, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme – $AUC = 108\ 000\ \text{ng}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ir $C_{max} = 7\ 360\ \text{ng}/\text{ml}$ (28–36 % didesnė, palyginti su pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali).

Klinikinio farmakologinio tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, keturių dalyvių, kuriems pasireiškė sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 15 iki < 30 ml/min.), organizme akivaizdus klirensas buvo 35 % mažesnis, palyginti su aštuoniais dalyviais kurių inkstų funkcija buvo normali (aGFG $\geq$ 90 ml/min.), todėl ekspozicija $AUC_{0-\infty} = 115\ 000\ \text{ng}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ir $C_{max} = 2\ 980\ \text{ng}/\text{ml}$ (atitinkamai 62 % didesnė ir 7 % mažesnė, palyginti su normalia inkstų funkcija).

Tyrimų su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kliniškai reikšmingų pirtobrutinibo FK skirtumų nebuvo nustatyta esant bet kokio laipsnio kepenų nepakankamumui (pagal Child-Pugh A, B ir C arba bet koki bendrojo bilirubino ir bet koki AST lygį). Remiantis specialaus kepenų funkcijos sutrikimo tyrimo duomenimis, vidutinės pirtobrutinibo AUC ir C_{max} tiriamųjų, kuriems pasireiškia lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A), organizme ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali, organizme buvo panašios. Tiriamųjų, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B), AUC buvo 15 % mažesnis, palyginti su normalia kepenų funkcija, o C_{max} buvo panašus. Tiriamųjų, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C), organizme pirtobrutinibo AUC buvo 21 % mažesnis, o vidutinis C_{max} – 24 % mažesnis, palyginti su tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali. Neprisijungusio pirtobrutinibo frakcija (fn) tiriamųjų organizme paprastai didėjo, didėjant kepenų funkcijos sutrikimo sunkumui. Todėl pakoregavus pirtobrutinibo FK ekspozicijos rodmenis pagal fn, kliniškai reikšmingų neprisijungusio pirtobrutinibo FK ekspozicijos rodmenų (AUC_n ir $C_{max,n}$) skirtumų tarp tiriamųjų, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimų arba normali kepenų funkcija, nestebėta.

Vaikų populiacija

Pirtobrutinibo farmakokinetikos tyrimų su jaunesniais kaip 18 metų pacientais neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių tyrimus, buvo pastebėti nuo T ląstelių priklausomo antikūnų atsako sumažėjimas žiurkėms (kai atsižvelgiant į AUC , ekspozicija buvo 0,69 karto didesnė už ekspoziciją rekomenduojamą 200 mg dozę vartojančio žmogaus organizme) ir minimalūs ar lengvi ragenos pažeidimai šunims (esant 0,42 karto didesnei ekspozicijai, palyginti su žmogaus organizme). Nesunki ir vidutinio sunkumo kraujagyslių nekrozė bei kraujagyslių ir (ar) perivaskulinis uždegimas

stambiosiose plaučių kraujagyslėse buvo pastebėti tik žiurkėms. Toks poveikis pasireiškė esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai.

Genotoksinis kancerogeninis poveikis

Pirtobrutinibas nesukėlė mutageninio poveikio atliekant mutageniškumo tyrimus su bakterijomis (*Ames* mėginys). Pirtobrutinibas buvo aneugeniškas dviejuose mikrobranduolių tyrimuose *in vitro* naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus. Pirtobrutinibas nesukėlė poveikio žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimuose *in vivo* vartojant iki 2 000 mg/kg dozės (vienkartinė dozė), kurias vartojant, ekspozicija buvo maždaug 11 kartų didesnė (atsižvelgiant į nesurištos medžiagos C_{max} vertę gyvūnų patelių organizme) už ekspoziciją 200 mg dozę suvartojusio žmogaus organizme.

Pirtobrutinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Embriotoksinis / teratogeninis poveikis

Su gyvūnais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, pirtobrutinibo vartojant vaikingoms žiurkėms organogenezės laikotarpiu, sumažėjo vaisių kūno masė, pasireiškė embriono ar vaisiaus mirtingumas ir vaisių apsigimimai, kai atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija patelių organizme buvo 3,0 karto didesnė už ekspoziciją rekomenduojamą 200 mg dozę vartojančio žmogaus organizme.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Pirtobrutinibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Atliekant ne ilgesnės kaip 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, žiurkių ir šunų organizmuose esant atitinkamai 0,69 karto ir 0,42 karto didesnėms, atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicijoms už ekspoziciją rekomenduojamą 200 mg dozę vartojančio žmogaus organizme, pirtobrutinibas poveikio patinų reprodukcijos organams nesukėlė. Pirtobrutinibas poveikio žiurkių ir šunų patelių reprodukcijos organams nesukėlė, esant 4,0 kartus ir 0,42 karto didesnėms ekspozicijoms už ekspoziciją žmogaus organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hipromeliozės acetatas sukcinatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas

Plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Triacetinas

Indigo karminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui kokių nors specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilchlorido/polichlorotrifluoroetileno lizdinės plokštelės, sandariai padengtos aliuminio folija, kuriose yra 28, 30 ar 84 plėvele dengtos tabletės.

Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilchlorido / polichlorotrifluoroetileno lizdinės plokštelės, sandariai padengtos aliuminio folija, kuriose yra 28, 30, 56, 60, 84 ar 168 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. spalio 30 d.
Paskutinio perregistravimo data 2025 m. rugsėjo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti pirtobrutinibo veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, sergančius mantijos ląstelių limfoma (MLL), iki nurodytos datos reikia pateikti pacientų, kuriems diagnozuota MLL ir kurie pirmiau nebuvo gydyti BTK inhibitoriumi, gydymo pirtobrutinibu palyginimo su tyrėjo pasirinktu BTK inhibitoriumi 3 fazės tyrimo LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) klinikinio tyrimo ataskaitą.	2026 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**50 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės
pirtobrutinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg pirtobrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tinkamai išmeskite nepanaudotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/23/1738/001 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/23/1738/002 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/23/1738/003 (84 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jaypirca 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

50 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jaypirca 50 mg tabletės
pirtobrutinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

100 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės
pirtobrutinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg pirtobrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
168 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Tinkamai išmeskite nepanaudotą turinį.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1738/004 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/23/1738/005 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/23/1738/006 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/23/1738/007 (60 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/23/1738/008 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/23/1738/009 (168 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jaypirca 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

100 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jaypirca 100 mg tabletės
pirtobrutinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės pirtobrutinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jaypirca ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jaypirca
3. Kaip vartoti Jaypirca
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jaypirca
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jaypirca ir kam jis vartojamas

Jaypirca yra vaistas vėžiui gydyti, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos – pirtobrutinibo. Jis priklauso vaistų, vadinamų Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriais, grupei.

Šis vaistas vartojamas vienas (monoterapija) toliau išvardytų tipų kraujo vėžiui gydyti suaugusiems:

- mantijos ląstelių limfoma (MLL). MLL yra agresyvaus (greitai plintančio) baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B ląstelėmis, vėžio tipas. B ląstelės yra imuninės sistemos (natūralios organizmo apsaugos) dalis. Šis vaistas vartojamas pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti kitokiu BTK inhibitoriumi, kai vėžys atsinaujina (atkrytis) arba ankstesnis gydymas neveikia (vėžys yra atsparus);
- lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) – tai yra baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, vėžio tipas. Šis vaistas vartojamas pacientams, kurie pirmiau nebuvo gydyti kitokiu LLL inhibitoriumi, kai vėžys atsinaujina (atkrytis) arba ankstesnis gydymas nepadeda (vėžys yra atsparus).

Kaip Jaypirca veikia

Jaypirca slopina BTK (tai yra baltymas, kuris organizme padeda MLL ir LLL ląstelėms augti ir išgyventi). Jaypirca, slopindamas BTK, padeda naikinti šias ląsteles ir sumažinti jų skaičių, o tai gali sulėtinti vėžio progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jaypirca

Jaypirca vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pirtobrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jaypirca.

- Jeigu esate užsikrėtę infekcija arba yra padidėjusi rizika susirgti sąlygiškai patogeniškų mikroorganizmų infekcija (infekcijos, kuriomis serga pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi). Gydytojas Jums gali skirti vaistų infekcijoms gydyti arba jų profilaktikai.
- Jeigu turite arba kada nors Jums buvo atsiradę neįprastų mėlynių ar kraujavimas arba vartojate kokių nors vaistų ar papildų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Žr. toliau esantį skyrelį „Kiti vaistai ir Jaypirca“.
- Jeigu neseniai Jums buvo nustatytas mažas raudonųjų kraujo ląstelių (anemija), neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis, rūšis) arba trombocitų (kraujo plokštelės, padedančių kraujui krešėti) skaičius.
- Jeigu Jums neseniai buvo atlikta kokia nors chirurginė operacija arba ją planuojama atlikti. Jūsų gydytojas gali nurodyti prieš chirurginę operaciją ir po jos trumpam (3–5 paroms) nutraukti Jaypirca vartojimą.
- Jeigu Jums yra ar kada nors buvo pasireiškęs neritmiškas širdies plakimas arba yra kitų širdies ir (arba) kraujagyslių sutrikimų (pvz., aukštas kraujospūdis, buvęs širdies priepuolis arba širdies vožtuvo pažaida).

Gydymo Jaypirca metu gali pasireikšti infekcija. Jeigu karščiuojate, krečia šaltkrėtis, pasireiškia silpnumas, sumišimas, kūno skausmai, kosulys, peršalimo ar gripo simptomai, jaučiate nuovargį, dusulį, skausmą ar deginimo pojūtį šlapinantis, kreipkitės į savo gydytoją. Tai gali būti infekcijos požymiai.

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu atsiranda naujų pažeidimų arba bet koks odos srities išvaizdos pokytis, nes gydymas Jaypirca gali didinti odos vėžio atsiradimo riziką. Naudokite apsaugą nuo saulės ir reguliariai tikrinkite odą.

Gydymo Jaypirca metu retais atvejais buvo pranešta apie neįprastą cheminių medžiagų kiekį kraujyje, kurių atsiranda dėl greito vėžio ląstelių irimo (vadinamo naviko lizės sindromu, NLS). Dėl to gali pakisti inkstų funkcija, sutrikti širdies plakimas arba pasireikšti priepuoliai. Jūsų gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar tai ne NLS.

Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda kraujavimo požymių ir simptomų (žr. 4 skyrių) ir, prireikus, ištirs Jūsų kraujyje esančių ląstelių skaičių.

Gydytojas gali stebėti Jūsų širdies plakimą, kad pastebėtų bet kokius sutrikimus gydymo metu.

Vaikams ir paaugliams

Jaypirca negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes neatlikta tyrimų su šios grupės pacientais.

Kiti vaistai ir Jaypirca

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vartojant Jaypirca, galite greičiau kraujuoti. Todėl turite pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, kurie didina kraujavimo riziką. Tokie vaistai yra, pavyzdžiui:

- acetilsalicilo rūgštis (aspirinas) ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pavyzdžiui, ibuprofenas ir naproksenas,
- antikoagulantai, pavyzdžiui, varfarinas, heparinas ir kiti vaistai, kurie skiriami kraujo krešuliams gydyti arba jų profilaktikai,
- papildai, kurie gali padidinti kraujavimo riziką, pavyzdžiui, žuvų taukai, vitaminas E arba linų sėmenys.

Jeigu Jums tinka kuri nors iš aukščiau nurodytų aplinkybių (arba nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Jaypirca.

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, nes Jaypirca gali turėti įtakos šių vaistų veikimui:

- repaglinidas, roziglitazonas ar pioglitazonas (vartojami diabetui gydyti);
- dasabuviras (vartojamas hepatito C infekcijai gydyti);
- seleksipagas (vartojamas tam tikro tipo kraujospūdžio padidėjimui plaučiuose, kuris vadinamas plautine arterine hipertenzija, gydyti);
- rozuvastatinas (statinas – tai yra vaistai, kuriais gydoma padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje);
- montelukastas (vartojamas astmai gydyti);
- digoksinas (vartojamas širdies sutrikimams gydyti);
- dabigatranas eteksilatas (antikoaguliantas – tai vaistai, kurie trukdo formuotis kraujo krešuliams);
- fenobarbitalis (barbitūratas – tai vaistai, kuriais gydomi traukuliai);
- mefenitoinas, fenitoinas ir karbamazepinas (tai vaistai, kuriais gydomi traukuliai);
- midazolamas (sedaciją sukeliantis vaistas),
- alfentanilis (nuskausminimui vartojamas vaistas);
- takrolimusas (vartojamas siekiant išvengti organų atmetimo ir odos ligoms gydyti);
- rifampicinas (antibiotikas);
- metotreksatas (vaistas, kuris vartojamas kitokio vėžio atvejams arba imuninės sistemos sutrikimams gydyti);
- mitoksantronas (vaistas kuris vartojamas kitokio vėžio atvejams gydyti).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jaypirca negalima vartoti nėštumo metu. Jei esate vaisinga moteris, gydymo metu ir 5 savaites po paskutiniosios Jaypirca dozės turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu pastojote, apie tai nedelsdama pasakykite savo gydytojui.

Jei esate vyras, gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutiniosios Jaypirca dozės turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindyti, vartojant Jaypirca ir vieną savaitę po paskutiniosios Jaypirca dozės, negalima. Nežinoma, ar Jaypirca prasiskverbia į motinos pieną.

Nežinoma, ar Jaypirca gali paveikti vaisingumą. Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jaypirca sukelia silpną poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Po pavartojimo galite justti nuovargį, galvos svaigimą ar silpnumą ir tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Jaypirca sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jaypirca sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 200 mg paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Jaypirca

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Jaypirca dozė – 200 mg vieną kartą per parą.

Jeigu vartojant Jaypirca, Jums pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis, Jūsų gydytojas gali laikinai nutraukti gydymą arba sumažinti Jums skiriamą vaisto dozę.

Jaypirca reikia išgerti maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną. Tablečių galima išgerti valgant arba be maisto. Nurykite visą tabletę užsigerdami stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti, traiškyti arba dalyti prieš nuryjant, kad būtų užtikrinta, jog gausite tinkamą dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Jaypirca dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau Jaypirca nei paskirta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Su savimi pasiimkite tabletes ir šį lapelį. Gali prireikti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Jaypirca

- Jei po įprasto dozės vartojimo laiko praėjo mažiau kaip 12 valandų: išgerkite pamirštąją dozę iš karto. Kitą dozę išgerkite kitą dieną įprastu laiku pagal gydymo planą.
- Jei po įprasto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 12 valandų: pamirštąją dozę praleiskite. Kitą dozę išgerkite kitą dieną įprastu laiku pagal gydymo planą.
- Negalima vartoti dvigubos Jaypirca dozės, norint kompensuoti praleistąją dozę. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku pagal gydymo planą.
- Jeigu vėmėte, dvigubos Jaypirca dozės gerti negalima. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku pagal gydymo planą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami nutraukite Jaypirca vartojimą ir pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte kurį nors toliau išvardytą šalutinį poveikį.

- Niežintis iškylus išbėrimas, kvėpavimo pasunkėjimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas – tai gali būti alerginė reakcija į vaistą.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė bet kuris iš toliau išvardyto šalutinio poveikio reiškinių

- Karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas ar sumišimas, kosulys, peršalimo ar gripo simptomai, dusulys, skausmas ar deginimo pojūtis šlapinantis. Tai gali būti infekcijos požymiai. Toks šalutinis poveikis gali būti labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų): plaučių (pneumonija), nosies, prienosinių ančių ar gerklės infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija) arba šlapimo takų infekcija (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- Kraujavimas, kuris gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų. Gali pasireikšti dažno šalutinio poveikio (rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) požymiai: kraujavimas iš nosies, kraujo susikaupimas po audiniais (hematoma), kraujavimas į akis dengiančius audinius ir rausvos arba rudos spalvos šlapimas. Kiti kraujavimo požymiai gali būti juodos išmatos ar išmatos su krauju, dantenų kraujavimas, vėmimas krauju ar kraujo atkosėjimas.
- Neritmiškas širdies plakimas, silpnas ar netolygus pulsas, lengvas galvos svaigimas, dusulys, diskomfortas krūtinėje – tai yra širdies plakimo sutrikimų simptomai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Jeigu pastebėjote bet kuri iš toliau išvardyto šalutinio poveikio, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas neutrofilų kiekis (tai yra baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, tipas; neutropenija);
- dažnas tuštinimasis arba tuštinimasis skystomis išmatomis (viduriavimas);
- išbėrimas;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija) ir dėl to gali būti juntamas nuovargis arba būti blyški oda;
- nuovargis;
- mėlynių atsiradimas;
- mažas trombocitų (ląstelių, padedančios kraujui krešėti) skaičius (trombocitopenija);
- sumušimas;
- pykinimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- galvos skausmas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- rankų, kulkšnių ar kojų paburkimas;
- pilvo skausmas;
- smulkios kraujo dėmės po oda (taškinės kraujosruvos);
- limfocitozė (didesnis nei įprastai limfocitų [baltųjų kraujo ląstelių rūšies] kiekis kraujyje).
-

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jaypirca

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui kokių nors specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jaypirca sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pirtobrutinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 arba 100 mg pirtobrutinibo.

Pagalbinės medžiagos:

- Tabletės branduolys: hipromeliozės acetatas sukcinatas, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje skyrelį „Jaypirca sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyriuje skyrelį „Jaypirca sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, hidratuotas koloidinis silicio dioksidas.
- Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas, triacetinas, indigo karminas (E132).

Jaypirca išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamos mėlynos spalvos, lenkto trikampio formos Jaypirca 50 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės), kurių vienoje pusėje yra įspaudais „Lilly 50“, o kitoje – „6902“. Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 28, 30 arba 84 plėvele dengtas tabletes.

Tiekiamos mėlynos spalvos, apvalios Jaypirca 100 mg plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudais „Lilly 100“, o kitoje – „7026“. Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 28, 30, 56, 60, 84 arba 168 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nyderlandai

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir, prireikus, atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu>.