I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jaypirca 50 mg apvalkotās tabletes
Jaypirca 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Jaypirca 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg pirtobrutiniba (*pirtobrutinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 38 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jaypirca 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg pirtobrutiniba (*pirtobrutinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 77 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Jaypirca 50 mg apvalkotās tabletes

Zilas, 9 x 9 mm lielas, izliektas trīsstūra formas tabletes ar iespiedumu “Lilly 50” vienā pusē un “6902” otrā pusē.

Jaypirca 100 mg apvalkotās tabletes

Zilas, 10 mm lielas, apaļas tabletes ar iespiedumu "Lilly 100" vienā pusē un "7026" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Jaypirca monoterapijā ir paredzēts recidivējošas vai refraktāras mantijas šūnu limfomas (MŠL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitoru.

Jaypirca monoterapijā ir paredzēts recidivējošas vai refraktāras hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar BTK inhibitoru.

4.2. Devas un lietošanas veids

Jaypirca terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 200 mg pirtobrutiniba vienu reizi dienā.

Jaypirca lietošana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, ja pacientam ir šādi notikumi:

- 3. pakāpes neitropēnija ar drudzi un/vai infekciju;
- 4. pakāpes neitropēnija ≥ 7 dienas;
- 3. pakāpes trombocitopēnija ar asiņošanu;
- 4. pakāpes trombocitopēnija;
- 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte.

Asimptomātiska limfocitoze netiek uzskatīta par nevēlamu blakusparādību, un pacientiem, kuriem rodas šis notikums, ir jāturpina Jaypirca lietošana.

Klīniskajos pētījumos nevēlamie notikumi nelielam skaitam pacientu tika novērsti, samazinot devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes konstatēšanas brīdim.

Izlaista deva
Ja kopš laika, kad pacients ir izlaidis devu, ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, pacientam jānorāda lietot nākamo devu plānotajā laikā; papildu deva nav jālieto. Ja rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu. Viņam terapija jāturpina, lietojot nākamo plānoto devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Vecuma dēļ deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Par pacientiem, kuriem veic dialīzi, dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Jaypirca drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Jaypirca ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu konsekventu iedarbību (pacienti tabletes pirms norīšanas nedrīkst sakost, saspiest vai sadalīt), un to var lietot neatkarīgi no uztura. Pacientiem deva jālieto aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Ar Jaypirca ārstētajiem pacientiem ir bijušas nopietnas infekcijas, tai skaitā ar letālu iznākumu. Biežāk ziņotās 3. pakāpes vai smagākas infekcijas bija pneimonija, Covid-19 pneimonija, Covid-19 un sepse. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts oportūnistisku infekciju risks, ir jāapsver profilaktiska antibakteriāla terapija. Ņemot vērā infekcijas pakāpi un to, vai vienlaicīgi ar to ir neitropēnija, var būt jāpārtrauc zāļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asiņošana

Ar Jaypirca ārstētajiem pacientiem vienlaicīgi ar trombocitopēniju vai bez tās ir bijusi asiņošana, tai skaitā ar letālu iznākumu. Ir novērota nozīmīga 3. vai augstākas pakāpes asiņošana, tai skaitā gastrointestināla asiņošana un intrakraniāla asiņošana. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuri saņem antikoagulantus vai antiagregantus, var būt paaugstināts asiņošanas risks. Lietojot vienlaicīgi ar Jaypirca, jāapsver antikoagulantu un antiagregatu terapijas risks un ieguvumi, kā arī asiņošanas pazīmju papildu kontrole. Jaypirca lietošana kopā ar varfarīnu vai citiem K vitamīna antagonistiem nav pētīta.
Ja rodas 3. vai 4. pakāpes asiņošanas notikumi, var būt jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ņemot vērā operācijas veidu un asiņošanas risku, jāapsver risks un ieguvums, ko rada Jaypirca lietošanas pārtraukšana uz 3-5 dienām pirms un pēc operācijas.

Citopēnijas

Ar Jaypirca ārstētiem pacientiem radās 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tai skaitā neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija. Pacientiem ārstēšanas laikā atbilstoši medicīniskām indikācijām jākontrolē pilna asins aina. Ņemot vērā citopēnijas pakāpi, var būt jāpārtrauc zāļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās

Ar Jaypirca ārstētajiem pacientiem, īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir priekškambaru mirdzēšana un/vai vairākas kardiovaskulāras blakusslimības, ir novērota priekškambaru mirdzēšana un priekškambaru plandīšanās. Pacientiem jākontrolē priekškambaru mirdzēšanas un priekškambaru plandīšanās pazīmes un simptomi; atbilstoši medicīniskām indikācijām jānozīmē elektrokardiogramma. Ņemot vērā priekškambaru mirdzēšanas/priekškambaru plandīšanās pakāpi, var būt jāpārtrauc zāļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Ar Jaypirca ārstētiem pacientiem bieži ir radies otrs primārs ļaundabīgs audzējs, visbiežāk ne-melanomas ādas vēzis. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas ādas vēzis, un jāiesaka lietot aizsarglīdzekļus pret sauli.

Tumora līzes sindroms

Lietojot Jaypirca, par tumora līzes sindromu (TLS) ir ziņots reti. Augsts TLS risks ir pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas ir liels audzēja radītais slogs. Jānovērtē, kāds pacientiem ir iespējamais TLS risks, un jāveic rūpīga uzraudzība atbilstoši klīniskām indikācijām.

Kontracepcija sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem

Ņemot vērā atrades dzīvniekiem un pirtobrutiniba genotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), lietojot pirtobrutinibu grūtniecēm, tas var nodarīt kaitējumu auglim. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un 5 nedēļas pēc Jaypirca pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc Jaypirca pēdējās devas ieteicams lietot efektīvu kontracepciju un neradīt bērnu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 200 mg dienas devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pirtobrutinibu metabolizē galvenokārt CYP3A4, UGT1A8 un UGT1A9.

Citu zāļu ietekme uz pirtobrutiniba farmakokinētiku

CYP3A inhibitori
Klīniskajā pētījumā spēcīgs CYP3A4 inhibitors itrakonazols palielināja pirtobrutiniba AUC par 48 % un neizmainīja pirtobrutiniba C_{max}. Šī pirtobrutiniba iedarbības pastiprināšanās nav klīniski nozīmīga, tādēļ, lietojot kopā ar CYP3A inhibitoriem, Jaypirca deva nav jāpielāgo.

CYP3A inducētāji
Klīniskajā pētījumā spēcīgs CYP3A induktors rifampīns pirtobrutiniba AUC un C_{max} samazināja par attiecīgi 71 % un 42 %. Lai gan nav sagaidāms, ka pirtobrutiniba iedarbības samazināšanās būs klīniski nozīmīga, ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A inducētāju (piemēram, rifampicīna, karbamazepīna, fenitoīna) lietošanas.

Lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem
Lietojot vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoru omeprazolu, klīniski nozīmīgas pirtobrutiniba farmakokinētikas atšķirības netika novērotas.

Pirtobrutiniba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku (koncentrācijas paaugstināšanās plazmā)

CYP2C8 substrāti
Pirtobrutinibs ir mērens CYP2C8 inhibitors. Pirtobrutinibs palielināja repaglinīda (CYP2C8 substrāta) AUC un C_{max} par attiecīgi 130 % un 98 %. Tā kā pirtobrutinibs var paaugstināt CYP2C8 substrātu koncentrāciju plazmā, lietojot vienlaicīgi ar CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu, dasabuvīru, seleksipagu, rosiglitazonu, pioglitazonu un montelukastu), ieteicams ievērot piesardzību.

BCRP substrāti
Pirtobrutinibs ir mērens BCRP inhibitors. Pirtobrutinibs palielināja rosuvastatīna (BCRP substrāta) AUC un C_{max} par attiecīgi 140 % un 146 %. Tā kā pirtobrutinibs var paaugstināt BCRP substrātu koncentrāciju plazmā, lietojot vienlaicīgi ar BCRP substrātiem (piemēram, rosuvastatīnu), ieteicams ievērot piesardzību. Ja no lietošanas vienlaicīgi ar BCRP substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss (piemēram, metotreksātu lielā devā, mitoksantronu), izvairīties nav iespējams, jāapsver rūpīga klīniska uzraudzība.

P-gp substrāti
Pirtobrutinibs ir vājš P-gp inhibitors. Pirtobrutinibs palielināja digoksīna (P-gp substrāta) AUC un C_{max} par attiecīgi 35 % un 55 %. Līdz ar to pirtobrutinibs var paaugstināt P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Ja no lietošanas vienlaicīgi ar P-gp substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss (piemēram, dabigatrāna eteksilātu un digoksīnu), izvairīties nav iespējams, jāapsver rūpīga klīniska uzraudzība.

CYP2C19 substrāti
Pirtobrutinibs ir vājš CYP2C19 inhibitors. Pirtobrutinibs palielināja omeprazola (CYP2C19 substrāta) AUC un C_{max} par attiecīgi 56 % un 49 %. Līdz ar to pirtobrutinibs var paaugstināt CYP2C19 substrātu koncentrāciju plazmā. Ja no lietošanas vienlaicīgi ar CYP2C19 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss (piemēram, fenobarbitālu un mefenitoīnu), izvairīties nav iespējams, jāapsver rūpīga klīniska uzraudzība.

CYP3A substrāti
Pirtobrutinibs ir vājš CYP3A inhibitors. Pirtobrutinibs palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (jutīga CYP3A substrāta) AUC un C_{max} par attiecīgi 70 % un 58 %. Pirtobrutinibs neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz intravenozi ievadīta midazolāma iedarbību. Līdz ar to pirtobrutinibs var paaugstināt CYP3A substrātu koncentrāciju plazmā. Ja no lietošanas vienlaicīgi ar CYP3A substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss (piemēram, alfentanilu, midazolāmu, takrolimu), izvairīties nav iespējams, jāapsver rūpīga klīniska uzraudzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ņemot vērā atrades dzīvniekiem un pirtobrutiniba genotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), lietojot pirtobrutinibu grūtniecēm, tas var nodarīt kaitējumu auglim. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un 5 nedēļas pēc Jaypirca pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc Jaypirca pēdējās devas ieteicams lietot efektīvu kontracepciju un neradīt bērnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par Jaypirca lietošanu grūtniecēm nav. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jaypirca nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pirtobrutinibs cilvēkam izdalās mātes pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas ar Jaypirca laikā un vienu nedēļu pēc pēdējās Jaypirca devas lietošanas.

Fertilitāte

Datu par pirtobrutiniba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Jaypirca maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem ārstēšanas ar Jaypirca laikā ir ziņots par nogurumu, reiboni un astēniju, un tas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības ir neitropēnija (27,7 %), nogurums (26,2 %), caureja (23,8 %), anēmija (20,7 %), izsitumi (18,4 %) un sasitums (17,8 %).

Biežākās smagās (≥ 3. pakāpe) nevēlamās blakusparādības ir neitropēnija (23,9 %), anēmija (11,2 %), trombocitopēnija (9,7 %) un pneimonija (9,0 %).

Zāļu lietošana nevēlamo blakusparādību dēļ ir pārtraukta 4,2 % gadījumu, bet deva nevēlamo blakusparādību dēļ ir samazināta 4,8 % gadījumu.

Biežākās nevēlamās blakusparādības (par kurām ziņots vairāk nekā 2 pacientiem), kuru dēļ samazināta deva, ir neitropēnija (2,5 %), izsitumi (0,6 %), caureja (0,4 %), nogurums (0,4 %) un trombocitopēnija (0,4 %). Biežākās nevēlamās blakusparādības (par kurām ziņots vairāk nekā 2 pacientiem), kuru dēļ pārtraukta zāļu lietošana, ir neitropēnija (1,0 %), anēmija (1,0 %), pneimonija (0,9 %), trombocitopēnija (0,7 %) un izsitumi (0,4 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības saistībā ar Jaypirca lietošanu radās 19,4 % pacientu, un biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības (kas radās ≥1 % pacientu) bija pneimonija (8,0 %), neitropēnija (3,2 %), anēmija (2,6 %), priekškambaru mirdzēšana/priekškambaru plandīšanās (1,3 %) un urīnceļu infekcija (1,0 %).

Nevēlamās blakusparādības ir bijušas letālas 0,4 % pacientu (3 pacientiem) ar pneimoniju, 0,3 % pacientu (2 pacientiem) ar asiņošanu un 0,1 % pacientu (1 pacientam) ar urīnceļu infekciju.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir norādītas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ar Jaypirca monoterapiju saistītās zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP). Klīniskajos pētījumos identificētās NBP ir noteiktas, pamatojoties uz apvienotiem datiem par 690 pacientiem, kuri 1./2. fāzes klīniskajā pētījumā ārstēti ar Jaypirca monoterapijas sākumdevu 200 mg vienu reizi dienā bez devas palielināšanas, un pacientiem, kuri 3. fāzes klīniskajā pētījumā ārstēti ar Jaypirca monoterapijas 200 mg devu vienu reizi dienā. Pacientiem tika ārstēta MŠL, hroniska limfoleikoze/mazo limfocītu limfoma (HLL/MLL) un cita veida nehodžkina limfoma (NHL). Jaypirca iedarbības ilguma mediāna pacientiem bija 12 mēneši. Turpmāk NBP ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma grupas ir definētas saskaņā ar šādu klasifikāciju: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā NBP ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. NBP pacientiem, kuri ārstēti ar Jaypirca[a]

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	NBP	Biežuma grupa (%) (Visas pakāpes)	≥ 3. pakāpe[c] (%)
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija	Ļoti bieži (13,8)	9,0
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži (10,1)	0,1
	Urīnceļu infekcija	Bieži (9,9)	1,4
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija[b]	Ļoti bieži (27,7)	23,9
	Anēmija[b]	Ļoti bieži (20,7)	11,2
	Trombocitopēnija[b]	Ļoti bieži (16,8)	9,7
	Limfocitoze[b]	Bieži (6,4)	3,9
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži (12,6)	0,7

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	NBP	Biežuma grupa (%) (Visas pakāpes)	≥ 3. pakāpe[c] (%)
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana/priekškambaru plandīšanās	Bieži (3,8)	1,7
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana[b]	Ļoti bieži (20,3)	2,8
	Deguna asiņošana	Bieži (5,2)	0
	Hematūrija	Bieži (4,5)	0,1
	Hematoma	Bieži (1,7)	0,1
	Konjunktīvas asiņošana	Bieži (1,7)	0,1
	Asinsizplūdumi[b]	Ļoti bieži (19,7)	0,3
	Sasitums	Ļoti bieži (17,8)	0,1
	Petehijas	Bieži (5,7)	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži (23,8)	1,0
	Slikta dūša	Ļoti bieži (16,7)	0,4
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži (10,4)	1,0
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Nav zināms	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi[b]	Ļoti bieži (18,4)	1,2
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži (14,6)	1,2
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Ļoti bieži (26,2)	1,9
	Perifēra tūska	Ļoti bieži (11,6)	0,3

[a] Biežums noteikts, izmantojot datus par Jaypirca iedarbību pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem.
[b] Ietver vairākus nevēlamo blakusparādību terminus.
[c] Smaguma pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta nevēlamo notikumu kopīgiem terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 5.0.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pirmās fāzes pētījumā, kurā pacienti atkārtoti saņēma līdz 300 mg lielas devas vienu reizi dienā, maksimālā panesamā deva netika sasniegta. Pētījumos veseliem brīvprātīgajiem, lietojot maksimālo reizes devu 900 mg, ar devu saistīta toksicitāte netika novērota. Pirtobrutiniba pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav noteikti, un specifiskas ārstēšanas pirtobrutiniba pārdozēšanas gadījumā nav. Pacientiem, kuriem šīs zāles tiek pārdozētas, nepieciešama rūpīga uzraudzība un piemērota atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzējulīdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EL05

Darbības mehānisms

Pirtobrutinibs ir atgriezenisks, nekovalents BTK inhibitors. BTK ir B šūnu antigēna receptoru (*B-cell antigen receptor;* BCR) un citokīna receptoru ceļu signālproteīns. B šūnās BTK signālproteīnu pārvade izraisa B šūnu proliferācijai, pārnesei, hemotaksei un adhēzijai nepieciešamo ceļu aktivizāciju. Pirtobrutinibs saistās pie dabiskā tipa BTK, kā arī pie BTK ar C481 mutācijām, inhibējot BTK kināzes darbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija
Vienas pirtobrutiniba 900 mg devas ietekme uz koriģēto QT (QTc) intervālu 30 veselām pētāmām personām tika vērtēta pētījumā ar placebo un pozitīvu kontroles grupu. Izvēlētā deva ir līdzvērtīga aptuveni 2 reizes augstākai koncentrācijai salīdzinājumā ar koncentrāciju, kas tiek sasniegta līdzsvara stāvoklī, lietojot ieteicamo devu 200 mg vienu reizi dienā. Pirtobrutinibs neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz atbilstoši sirdsdarbības ātrumam saskaņā ar Fridericia formulu koriģētā QT intervāla (QTcF) izmaiņām (t.i., > 10 ms), un netika konstatēta saistība starp pirtobrutiniba iedarbību un QTc intervāla izmaiņām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Mantijas šūnu limfoma
Jaypirca efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar MŠL tika vērtēta 1./2. fāzes daudzcentru atklātā vienas grupas klīniskajā pētījumā Nr. 18001 (BRUIN). Pētījumam bija divas daļas: 1. fāze - devas palielināšana, kuras laikā tika pētīta pirtobrutiniba monoterapija, lietojot 25-300 mg vienu reizi dienā, un 2. fāze - devas lietošanas ilguma palielināšana. Pētījuma 1. fāzes primārais mērķis bija noteikt 2. fāzei ieteicamo pirtobrutiniba devu. Tika konstatēts, ka tā ir 200 mg vienu reizi dienā, maksimālā panesamā deva netika noteikta. Otrās fāzes daļas primārais mērķis bija novērtēt pirtobrutiniba pretaudzēju iedarbību, pamatojoties uz kopējo atbildes reakcijas rādītāju neatkarīgas izvērtēšanas komitejas vērtējumā. Pacienti lietoja Jaypirca iekšķīgi katru dienu līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes konstatēšanas brīdim.

Pētījumā Nr. 18001 tika iekļauti un ārstēti pavisam 164 pacienti ar MŠL diagnozi, un primārās analīzes kopa (*primary analysis set*; PAS) efektivitātes vērtēšanai bija balstīta uz pirmajiem 90 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar MŠL, kuriem nebija konstatētas izpausmes centrālajā nervu sistēmā (CNS), kuri iepriekš bija ārstēti ar BTK inhibitoru, kuri bija saņēmuši vienu vai vairākas Jaypirca devas un kuriem vismaz vienā vietā bija radiogrāfiski novērtējama slimība. Vecuma mediāna bija 70 gadi (diapazons: 46-87 gadi), 80 % bija vīrieši, 84,4 % bija baltās rases pārstāvji, 67,8 % funkcionālo spēju vērtējums pētījuma sākumā pēc Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) kritērijiem bija 0 un 31,1 % ECOG funkcionālo spēju statuss bija 1. Pacientiem iepriekš lietoto terapijas līniju skaita mediāna bija 3 (diapazons: 1-8), un iemesls pēdējā lietotā BTK inhibitora lietošanas pārtraukšanai 81,1 % pacientu bija slimības progresēšana, bet 13,3 % pacientu - zāļu nepanesamība. 95,6 % pacientu iepriekš saņēma ārstēšanu ar anti-CD20 antivielām, 87,8 % - ķīmijterapiju, 18,9 % - autologu cilmes šūnu transplantāciju, 4,4 % - allogēnu cilmes šūnu transplantāciju, 15,6 % - BCL2 inhibitoru un 4,4 % - ārstēšanu ar himēriskām antigēnu receptoru modificētām T šūnām (CAR-T). 38,9 % pacientu bija izpausmes ārpus limfmezgliem, un 26,7 % pacientu audzēja izmērs bija 5 cm vai lielāks. Vienkāršotā MŠL starptautiskā prognostiskā indeksa (sMIPI) vērtība 22,2 % pacientu bija zema, 55,6 % pacientu - vidēja un 22,2 % pacientu - augsta.

No 164 pētījumā Nr. 18001 iekļautajiem pacientiem ar MŠL 9 pacientiem deva tika samazināta, tai skaitā 6 pacientiem ar atbildes reakciju, kuri varēja turpināt terapiju un uzturēt noturīgu atbildes reakciju pēc devas samazināšanas līdz 150 mg vienu reizi dienā (3), 100 mg vienu reizi dienā (2) un 50 mg vienu reizi dienā (1).

Jaypirca efektivitāte tika noteikta, pamatojoties uz atbildes reakciju, kas vērtēta, izmantojot 2014. gada Lugano kritērijus ļaundabīgām limfomām. Efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri iepriekš saņēma

vismaz vienu BTK inhibitoru un bija iekļauti PAS, ir apkopoti 2. tabulā. No 90 PAS iekļautajiem pacientiem 79 pacienti saņēma vismaz vienu katru dienu lietojamo 200 mg devu. No šiem 79 pacientiem 77 sāka lietošanu pa 200 mg vienu reizi dienā, 1 pacientam tika palielināta iepriekš lietota mazāka deva un 1 pacientam tika samazināta iepriekš lietota lielāka deva. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,24 mēneši (diapazons: 0,2-39,6 mēneši). 51 pacientam ar atbildes reakciju laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,84 mēneši (diapazons: 1,0 - 7,5 mēneši).

Lai gan apakšgrupu analīzes atspoguļo ierobežotu skaitu pacientu, svarīgākajās apakšgrupās tika novēroti klīniski nozīmīgi efektivitātes rezultāti, tai skaitā pacientiem, kuriem nepanesamības vai slimības progresēšanas dēļ tika pārtraukta iepriekš izmantotā BTK inhibitora lietošana, un neatkarīgi no iepriekš lietoto līdzekļu skaita un veida.

2. tabula. Efektivitātes datu kopsavilkums pētījumā Nr. 18001 pacientiem ar MŠL, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu BTK inhibitoru

	Pirtobrutinibs N=90
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga atbildes reakcija un daļēja atbildes reakcija)	
Rādītājs – procenti (95 % TI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – procenti	18,9
PR – procenti	37,8
Atbildes reakcijas ilgums	
Mediāna - mēneši (95 % TI)	17,61 (7,29; 27,24)

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, NN = nav novērtējams, CR = pilnīga atbildes reakcija (*complete response*), PR = daļēja atbildes reakcija (*partial response*).
Datu apkopošanas noslēguma datums: 2022. gada 29. jūlijs. Atbildes reakcijas ilguma novērošanas mediāna bija 12,68 mēneši.

Hroniska limfoleikoze
Jaypirca efektivitāte pacientiem, kuriem HLL ir iepriekš ārstēta ar BTK inhibitoru , tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, starptautiskā, atklātā, aktīvi kontrolētā pētījumā (BRUIN CLL-321, pētījums Nr. 20020). Pētījumā bija iekļauti 238 pacienti ar HLL/SLL, kuri iepriekš tika ārstēti ar BTK inhibitoru. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu Jaypirca 200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, vai pēc pētnieka izvēles:

- idelisiba un ritoksimaba kombināciju (IR): 150 mg idelalisiba iekšķīgi divreiz dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, kombinācijā ar 8 rituksimaba infūzijām (375 mg/m2 intravenozi 1. cikla 1. dienā, pēc tam 500 mg/m2 ik pēc 2 nedēļām 4 devas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām 3 devas), cikla ilgums ir 28 dienas;
- bendamustīna un ritoksimaba kombināciju (BR): bendamustīns 70 mg/m2 intravenozi (katra 28 dienu cikla 1. un 2. dienā) kombinācijā ar rituksimabu (375 mg/m2 intravenozi 1. cikla 1. dienā, pēc tam 500 mg/m2 turpmāko ciklu 1. dienā), ne vairāk kā 6 cikli.

Randomizācija tika stratificēta atbilstoši 17p delēcijas statusam (jā/nē) un iepriekšējai ārstēšanai ar venetoklaksu (jā/nē). No visiem 238 pacientiem 119 tika iedalīti Jaypirca monoterapijas grupā, 82 ārstēšanai ar IR un 37 ārstēšanai ar BR. Pēc apstiprinātas slimības progresēšanas IR vai BR lietošanai randomizētie pacienti varēja pāriet uz Jaypirca monoterapiju. Pētījuma sākumā terapijas grupu īpašības bija līdzīgas. Kopumā vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons: no 42 līdz 90 gadiem), 70 % bija vīrieši un 81 % bija baltās rases pārstāvji. ECOG funkcionālā stāvokļa vērtējums pētījuma sākumā 93 % pacientu bija 0 vai 1 un 44 % pacientu bija III vai IV stadijas slimība pēc Rai klasifikācijas. No pacientiem, kuriem bija pieejami centralizētas testēšanas rezultāti, 57 % (101 no 176 pacientiem) bija 17p delēcija un/vai TP53 mutācija, 86 % (164 no 190 pacientiem) bija IGHV bez mutācijas, un 65 % pacientu (97 no 149) bija salikts kariotips.

Pacientiem iepriekš lietoto terapijas izvēļu skaita mediāna bija 3 (diapazons: 1-13), 57 % iepriekš bija saņēmuši vismaz 3 terapijas līdzekļus un 51 % iepriekš bija saņēmuši BCL2 inhibitoru. Iepriekš biežāk lietotie BTK inhibitori bija ibrutinibs (87 %), akalabrutinibs (16 %) un zanubrutinibs (7 %).

70 % pacientu pēdējā lietotā BTK inhibitora lietošanu bija pārtraukuši rezistentas vai progresējošas slimības dēļ, 15 % tā lietošanu pārtrauca toksicitātes dēļ un 15 % - citu iemeslu dēļ.

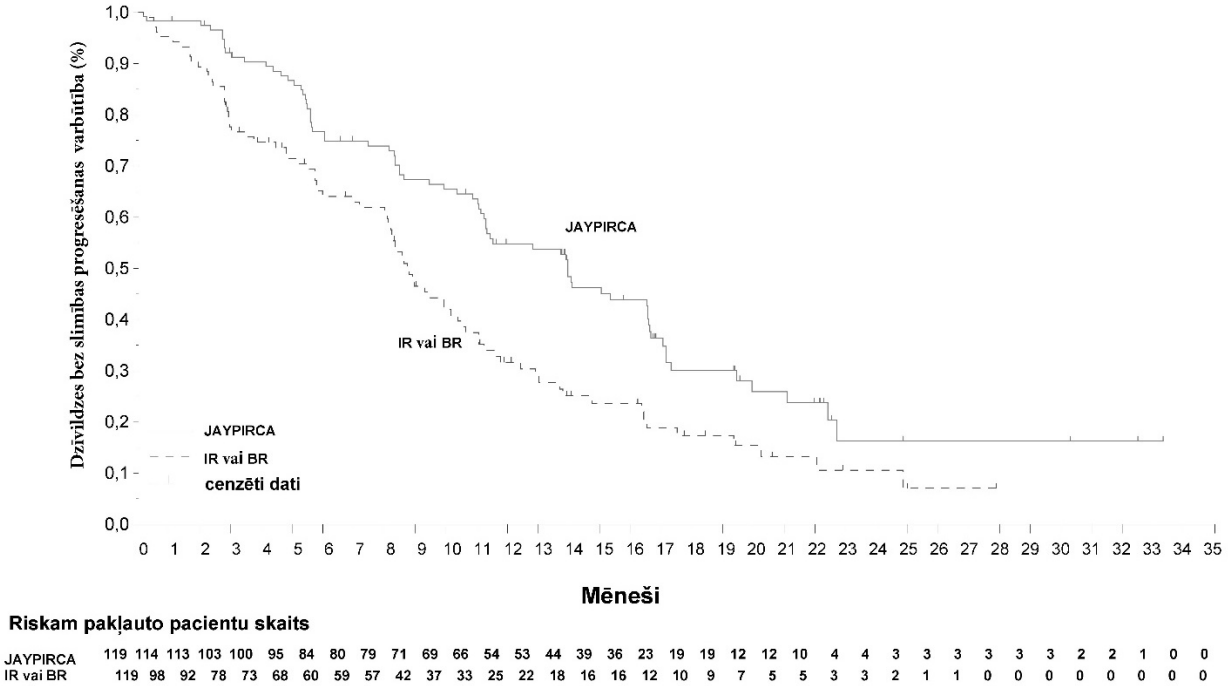
Efektivitāte pamatojās uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS*) pirtobrutiniba monoterapijas saņēmējiem salīdzinājumā ar pētnieka izvēlētās terapijas grupu, ko novērtēja Neatkarīgas izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee; IRC*) . Pētījuma primārais mērķa kritērijs iepriekš noteiktajā galīgās analīzes laikā attiecībā uz *IRC* novērtēto *PFS* (datu apkopošanas datums 2023. gada 29. augusts) tika sasniegts. Atjauninātajā analīzē (datu apkopošanas datums 2024. gada 29. augusts) ar novērošanas ilguma mediānu 19,4 mēneši (diapazons no 0,03 līdz 33,3 mēnešiem) pirtobrutinibam un 17,7 mēneši (diapazons no 0,03 līdz 27,9 mēnešiem) pētnieka izvēlētās terapijas grupai tika novērota *IRC* novērtētās *PFS* uzlabošanās pirtobrutinibua lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar pētnieka izvēlētās terapijas grupu, kas atbilst primārās analīzes rezultātam. Klīniski nozīmīgi efektivitātes rezultāti par labu pirtobrutinibam tika novēroti svarīgākajās apakšgrupās, tai skaitā pacientiem, kuriem nepanesības vai slimības progresēšanas dēļ tika pārtraukta iepriekš izmantotā BTK inhibitora lietošana un neatkarīgi no iepriekš lietoto līdzekļu skaita un veida. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā. *PFS Kaplan-Meier* līkne ir parādīta 1. attēlā.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti atbilstoši *IRC* vērtējumam pacientiem, kuriem HLL ir iepriekš ārstēta ar BTK inhibitoru– ITT populācija (pētījums Nr. 20020)

	200 mg pirtobrutiniba vienu reizi dienā (N = 119)	**Pēc pētnieka izvēles idelalisiba un rituksimaba kombinācija vai bendamustīna un rituksimaba kombinācija (N = 119)**
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[a]		
Notikumu skaits, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Slimības progresēšana	60 (50 %)	66 (55 %)
Nāve	14 (12 %)	13 (11 %)
PFS mediāna (95 % TI), mēneši [b]	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
RA (95 % TI) [c]	0,54 (0,39; 0,75)	
P vērtība [d]	0,0002	

TI - ticamības intervāls; RA - riska attiecība.
Datu apkopošanas datums 2024. gada 29. augusts.
a Efektivitāte tika vērtēta, izmantojot Hroniskas limfoleikozes starptautiskās darba grupas (*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia; iwCLL*) 2018. gada vadlīnijas.
b Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinu.
c Pamatojoties uz stratificētu *Cox* proporcionālā riska modeli.
d Divpusēja nomināla p vērtība, pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

1. attēls. *IRC* novērtētās *PFS Kaplan-Meier* līkne pacientiem, kuriem HLL ir iepriekš ārstēta ar BTK inhibitoru, pētījums Nr. 20020



Kopējās dzīvildzes (OS) novērošanas ilguma mediāna bija 20,4 mēneši, lietojot pirtobrutinibu un 19,2 mēneši pētnieka izvēlētās terapijas grupā, 38 pacienti (32,0 %) nomira pirtobrutinoba grupā un 32 pacienti (27,0 %) pētnieka izvēlētās terapijas grupā. OS mediāna bija 29,7 mēneši (95 % TI: 27,1, NA) pirtobrutiniba grupā un netika sasniegta pētnieka izvēlētās terapijas grupā. RA bija 1,090 (95 % TI: 0,679; 1,749; p = 0,7202). OS analīzi var ietekmēt 50 no 119 pacientiem, kuri no pētnieka izvēlētās terapijas grupas pārgāja uz pirtobrutiniba lietošanu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Jaypirca visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu ļaundabīgo audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunināsšo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pirtobrutiniba farmakokinētika tika aprakstīta veselām pētāmām personām un vēža slimniekiem. Devas bija no 25 mg līdz 300 mg vienu reizi dienā (0,125-1,5 reizes lielākas par ieteicamo devu 200 mg vienu reizi dienā), līdz 900 mg lielai reizes devai. Iedarbības palielināšanās plazmā bija aptuveni proporcionāla devai. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 5 dienu laikā, lietojot zāles vienu reizi dienā, un vēža slimniekiem vidējais [variāciju koeficients (CV %)] uzkrāšanās koeficients pēc 200 mg devas lietošanas vienu reizi dienā atbilstoši AUC bija 1,63 (26,7 %). Trīs pacientu faktori bija saistīti ar pirtobrutiniba FK izmaiņām - ķermeņa masa, albumīnu līmenis serumā un absolūtais aGFĀ. Tiek prognozēts, ka ķermeņa masai palielinoties no 70 kg līdz 120 kg, pirtobrutiniba klīrenss palielināsies par 24 %; paredzams, ka absolūtajam aGFĀ samazinoties no 90 ml/min līdz 30 ml/min, pirtobrutiniba klīrenss samazināsies par 16 %; kā arī tiek prognozēts, ka albumīna līmenim serumā

pazeminoties no 40 g/l līdz 30 g/l, pirtobrutiniba klīrenss palielināsies par 21 %. Maz ticams, ka šie faktori vien var izraisīt nozīmīgas pirtobrutiniba FK izmaiņas, un devas pielāgošana netiek ieteikta.

Lietojot vēža slimniekiem ieteikto 200 mg devu vienu reizi dienā, vidējais (CV %) AUC un C_{max} līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 92 600 h*ng/ml (39 %) un 6500 ng/ml (25 %).

Lietojot ieteicamo devu, pirtobrutinibs nodrošina farmakokinētisku iedarbību, kas var pārsniegt BTK IC_{96} pirms nākamās devas lietošanas un tādējādi nodrošina tonisku BTK mērķa inhibīciju visā periodā, kad zāles tiek lietotas vienu reizi dienā, neatkarīgi no BTK aprites raksturīgā ātruma.

Uzsūkšanās

Veselām pētāmām personām pirtobrutiniba absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas 200 mg devas iekšķīgas lietošanas ir 85,5 %. Laika līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (t_{max}) mediāna ir aptuveni 2 stundas gan vēža slimniekiem, gan veselām pētāmām personām. Uzsūkšanās nav atkarīga no pH.

Uztura ietekme
Ar augstu tauku saturu, kalorijām bagāta maltīte veselām pētāmām personām pirtobrutiniba C_{max} pazeminā par 23 % un t_{max} paildzināja par 1 stundu. Ietekme uz pirtobrutiniba AUC netika konstatēta. Pirtobrutinibu var lietot neatkarīgi no uztura.

Izkliede

Pirtobrutiniba vidējais šķietamais centrālais izkliedes tilpums vēža slimniekiem ir 34,2 l. Ar plazmas proteīniem saistās 96 % vielas, un 0,5-50 µM diapazonā tas nebija atkarīgs no koncentrācijas. Saistīšanās ar proteīniem plazmā, kas ņemta no veselām pētāmām personām un pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, bija 96 %. Vidējā attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,79.

Biotransformācija

Metabolisms aknās ir pirtobrutiniba galvenais izvadīšanas ceļš. CYP3A4, UGT1A8 un UGT1A9 metabolizē pirtobrutinibu par vairākiem neaktīviem metabolītiem. CYP3A modulācijai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz pirtobrutiniba kopējo iedarbību.

Pirtobrutinibs *in vitro* inhibē CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4 un koncentrācijā 60 µM minimāli inhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 vai CYP2D6. *In vitro* pirtobrutinibs inducē CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 un CYP2B6.

Pirtobrutinibs *in vitro* minimāli inhibē UGT1A, un IC50 ir 18 µM.

Lietošana vienlaicīgi ar transportvielu substrātiem/inhibitoriem
In vitro pētījumi liecināja, ka pirtobrutinibs ir P-gp un BCRP substrāts.

Pirtobrutinibs *in vitro* ir P-gp un BCRP inhibitors. Klīniskajos pētījumos pirtobrutinibs ietekmēja P-gp substrāta digoksīna FK un BCRP substrāta rosuvastatīna FK (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pirtobrutiniba vidējais šķietamais klīrenss ir 2,05 l/h, efektīvais pusperiods ir aptuveni 19,9 stundas. Pēc vienreizējas radioloģiski iezīmētas pirtobrutiniba 200 mg devas lietošanas veselām pētāmām personām 37 % devas tika konstatēti izkārnījumos (18 % neizmainītā veidā) un 57 % - urīnā (10 % neizmainītā veidā).

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums, rase un ķermeņa masa
Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem pacientiem ar vēzi, vecums (diapazons 22-95 gadi), rase, dzimums un ķermeņa masa (diapazons 35,7-152 kg) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz pirtobrutiniba iedarbību.

Nieru darbības traucējumi
Vēža slimnieku populācijas FK analīzē pacientiem ar viegliem (aGFĀ no 60 līdz < 90 ml/min) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 30 līdz < 60 ml/min) pirtobrutiniba klīrenss bija par 16-27 % mazāks nekā klīrenss pacientiem ar normālu nieru darbību, kā rezultātā gaidāmā iedarbība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem atbilstoši AUC bija 94 100 ng*h/ml un C_{max} 6680 ng/ml (par 16-19 % augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību) un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem AUC bija 108 000 ng*h/ml un C_{max} - 7360 ng/ml (par 28-36 % augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību).

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā citādi veseliem brīvprātīgajiem šķietamais klīrenss četriem dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 15 līdz < 30 ml/min) bija par 35 % mazāks nekā astoņiem dalībniekiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ ≥ 90 ml/min), kā rezultātā $AUC_{0\text{-}inf}$ bija 115 000 ng*h/ml un C_{max} - 2980 ng/ml (attiecīgi par 62 % lielāks un par 7 % zemāka nekā normālas nieru darbības gadījumā).

Pacienti, kuriem ir nieru slimība terminālā stadijā un tiek veikta dialīze, netika pētīti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pirtobrutiniba FK pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem (A, B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas vai jebkāds kopējā bilirubīna un jebkāds ASAT līmenis) klīniski būtiski neatšķīrās. Specifiskā aknu darbības traucējumu pētījumā pirtobrutiniba vidējais AUC un C_{max} pētāmām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un pētāmām personām ar normālu aknu darbību bija līdzīgi. Pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC bija par 15 % mazāks nekā normālas aknu darbības gadījumā, un C_{max} bija līdzīga. Pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pirtobrutiniba AUC bija par 21 % mazāks un vidējā C_{max} bija par 24 % zemāka nekā pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Līdz ar aknu darbības traucējumu smaguma pakāpes palielināšanos pētāmām personām parasti palielinājās nesaistītā pirtobrutiniba frakcija. Tādēļ pēc pirtobrutiniba FK iedarbības parametru korekcijas, izmantojot nesaistīto frakciju, netika novērotas klīniski nozīmīgas nesaistītā pirtobrutiniba FK iedarbības parametru (AUCu un C_{max},u) atšķirības pētāmām personām ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un normālu aknu darbību.

Pediatriskā populācija
Farmakokinētikas pētījumi ar pirtobrutinibu pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu pētījumos tika novērota samazināta no T šūnām atkarīgā antivielu atbildes reakcija žurkām (kad iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija 0,69 reizes lielāka par iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo 200 mg devu) un minimāli līdz viegli radzenes bojājumi suņiem (kad iedarbība bija 0,42 reizes lielāka nekā cilvēkam). Tikai žurkām ir novērota viegla vai vidēji smaga plaušu lielo asinsvadu nekroze un asinsvadu/perivaskulārs iekaisums. Šādas parādības ir radušās, kad iedarbības intensitātes līmenis bija klīniski nozīmīgs.

Genotoksicitāte / kancerogenitāte

Baktēriju mutagenitātes (Eimsa) testā pirtobrutinibs nebija mutagēns. Divos *in vitro* kodoliņu testos ar cilvēka perifēro asiņu limfocītiem pirtobrutinibs bija aneigēnisks. *In vivo* žurku kaulu smadzeņu

kodoliņu testā, lietojot devas līdz 2000 mg/kg (vienreizēja deva), kas ir aptuveni 11 reižu lielāka iedarbība (ņemot vērā nesaistītās C_{max} vērtību mātītēm) nekā iedarbība cilvēkam, lietojot 200 mg, netika konstatēta nekāda pirtobrutiniba ietekme.

Kancerogenitātes pētījumi ar pirtobrutinibu nav veikti.

Embriotoksicitāte / teratogenitāte

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumos pirtobrutiniba lietošana grūsnām žurkām organoģenēzes laikā izraisīja augļa ķermeņa masas samazināšanos, embrija un augļa bojāeju un augļa anomālijas, ja iedarbība mātītei bija 3,0 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot ieteicamo 200 mg devu.

Reproduktīvā toksicitāte

Fertilitātes pētījumi ar pirtobrutinibu nav veikti. Līdz 3 mēnešiem ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pie iedarbības līmeņa, kas attiecīgi 0,69 un 0,42 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, kāda atbilstoši AUC tiek sasniegta, lietojot ieteicamo 200 mg devu, žurkām un suņiem netika konstatēta pirtobrutiniba ietekme uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem. Žurkām un suņiem pie iedarbības līmeņa, kas attiecīgi 4,0 un 0,42 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, pirtobrutinibs neietekmēja sievišķos reproduktīvos orgānus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Hipromelozes acetāta sukcināts
Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Koloidāls, hidratēts silīcija dioksīds

Apvalks
Hipromeloze
Titāna dioksīds
Triacetīns
Indigo karmīns (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Jaypirca 50 mg apvalkotās tabletes

Ar alumīnija foliju pārklāti polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna blisteri iepakojumos pa 28, 30 vai 84 apvalkotām tabletēm.

Jaypirca 100 mg apvalkotās tabletes

Ar alumīnija foliju pārklāti polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna blisteri iepakojumos pa 28, 30, 56, 60, 84 vai 168 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 30. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Lai apstiprinātu pirtobrutiniba efektivitāti un drošumu tādu pacientu ārstēšanā, kuriem ir mantijas šūnu limfoma (MŠL), 3. fāzes pētījuma LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321), kurā pirtobrutinibs pacientiem ar iepriekš ārstētu MŠL,	2026. gada 31. decembrim

Apraksts	Izpildes termiņš
kuri nav lietojuši BTK inhibitoru, salīdzināts ar pētnieka izvēlētu BTK inhibitoru, jāiesniedz līdz	

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

50 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jaypirca 50 mg apvalkotās tabletes
pirtobrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg pirtobrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1738/001 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/23/1738/002 (30 apvalkotās tabletes)
EU/1/23/1738/003 (84 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jaypirca 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM

50 MG APVALKOTO TABLEŠU BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jaypirca 50 mg tabletes
pirtobrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

100 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jaypirca 100 mg apvalkotās tabletes
pirtobrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg pirtobrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jaypirca 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM

100 MG APVALKOTO TABLEŠU BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jaypirca 100 mg tabletes
pirtobrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Jaypirca 50 mg apvalkotās tabletes
Jaypirca 100 mg apvalkotās tabletes
pirtobrutinibum

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Jaypirca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jaypirca lietošanas
3. Kā lietot Jaypirca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jaypirca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jaypirca un kādam nolūkam to lieto

Jaypirca ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu pirtobrutinibu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitoriem.

To lieto vienu pašu (monoterapijā) turpmāk minēto ļaundabīgo asins slimību ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar citu BTK inhibitoru:
- mantijas šūnu limfoma (MŠL). MŠL ir agresīvs (ātri augošs) balto asins šūnu, ko sauc par B šūnām, vēzis. B šūnas pieder pie imūnās sistēmas (organisma dabiskajiem aizsargspēkiem). Šīs zāles tiek lietotas, kad vēzis ir atgriezies (recidīvs) vai ārstēšana nav bijusi efektīva (refraktārs audzējs);
- hroniska limfoleikoze (HLL): vēža veids, kas ietekmē baltās asins šūnas, ko sauc par limfocītiem. Šīs zāles tiek lietotas, ja vēzis ir atgriezies (recidīvs) vai ārstēšana nav bijusi efektīva (refraktārs audzējs).

Kā Jaypirca darbojas
Jaypirca darbojas, bloķējot BTK - organisma proteīnu, kas palīdz MŠL un HLL šūnām augt un izdzīvot. Bloķējot BTK, Jaypirca palīdz nonāvēt šīs šūnas un var samazināt to skaitu, tādējādi palēninot vēža progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jaypirca lietošanas

Nelietojiet Jaypirca šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret pirtobrutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Jaypirca lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:
- Jums ir infekcija vai paaugstināts oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas tiek konstatētas pacientiem ar novājinātu imūno sistēmu) risks. Ārsts Jums var dot zāles infekciju ārstēšanai vai profilaksei;
- Jums ir vai kādreiz ir bijuši neparasti asinsizplūdumi vai asiņošana vai Jūs lietojat kādas zāles vai uztura bagātinātājus, kas var paaugstināt asiņošanas risku. Skatīt sadaļu "Citas zāles un Jaypirca" tālāk;
- Jums nesen ir bijis mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), mazs neitrofilo leikocītu skaits (balto asins šūnu paveids, kas cīnās pret infekcijām) vai mazs trombocītu skaits (asins sastāvdaļas, kas palīdz asinīm sarecēt);
- Jums nesen ir veikta vai tiek plānota operācija. Ārsts Jums var lūgt uz īsu laiku (3-5 dienām) pirms un pēc operācijas pārtraukt Jaypirca lietošanu;
- Jums ir vai kādreiz ir bijusi neritmiska sirdsdarbība vai ir citi sirdsdarbības traucējumi un/vai asinsvadu bojājumi, piemēram, paaugstināts asinsspiediens, sirdslēkme anamnēzē vai sirds vārstuļa bojājums.

Jaypirca lietošanas laikā Jums ir iespējamas infekcijas. Ja Jums ir drudzis, drebuļi, vājums, apjukums, sāpes ķermenī, klepus, saaukstēšanās vai gripas simptomi, noguruma sajūta, elpas trūkums, sāpes vai dedzināšanas sajūta urinējot, sazinieties ar ārstu. Tās var būt infekcijas pazīmes.

Ja Jums rodas jauns ādas bojājums vai mainās kāda ādas apvidus izskats, konsultējieties ar ārstu, jo ārstēšana ar Jaypirca Jums var paaugstināt ādas vēža risku. Lietojiet aizsarglīdzekli pret sauli un regulāri izmeklējiet ādu.

Jaypirca lietošanas laikā reti ziņots par ķīmisko vielu izmainītu līmeni asinīs ātras vēža šūnu sadalīšanās, ko sauc par tumora līzes sindromu (TLS), rezultātā. Tas var izraisīt nieru darbības izmaiņas, patoloģisku sirdsdarbību vai krampjus. Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists var veikt asins analīzes, lai konstatētu TLS.

Ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas asiņošanas pazīmes un simptomi (skatīt 4. punktu), un ārstēšanas laikā pēc nepieciešamības kontrolēs Jums asins šūnu skaitu.

Visu ārstēšanas laiku ārsts Jums var kontrolēt sirdsdarbības ritmu, lai konstatētu tā iespējamās novirzes.

Bērni un pusaudži
Nedodiet Jaypirca bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Jaypirca
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jaypirca var Jums vieglāk izraisīt asiņošanu. Tas nozīmē, ka Jums jāinformē ārsts, ja Jūs lietojat citas zāles, kas Jums paaugstina asiņošanas risku. Šādas zāles ir:
- acetilsalicilskābe (aspirīns) un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), piemēram, ibuprofēns un naproksēns,
- antikoagulanti, piemēram, varfarīns, heparīns un citas zāles asins recekļu ārstēšanai vai profilaksei,
- uztura bagātinātāji, kas Jums var paaugstināt asiņošanas risku, piemēram, zivju eļļa, E vitamīns vai linsēklas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Jaypirca lietošanas.

Ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, informējiet ārstu vai farmaceitu, jo Jaypirca var ietekmēt šo zāļu iedarbību:

- repaglinīds, rosiglitazons vai pioglitazons (lieto cukura diabēta ārstēšanai);
- dasabuvīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
- seleksipags (lieto paaugstināta plaušu asinsspiediena jeb pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai);
- rosuvastatīns (statīns, zāles paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- montelukasts (lieto astmas ārstēšanai);
- digoksīns (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- dabigatrāna eteksilāts (antikoagulants, zāles, ko lieto asins recekļu veidošanās novēršanai);
- fenobarbitāls (barbiturāts, zāles, ko lieto krampju ārstēšanai);
- mefenitoīns, fenitoīns un karbamazepīns (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai);
- midazolāms (sedatīvs līdzeklis);
- alfentanils (zāles, ko lieto narkozei);
- takrolims (lieto orgāna atgrūšanas novēršanai un ādas slimību ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis);
- metotreksāts (zāles, kuras lieto citu ļaundabīgu audzēju un imūnās sistēmas darbības traucējumu ārstēšanai);
- mitoksantrons (zāles, kuras lieto citu ļaundabīgu audzēju ārstēšanai).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Jaypirca grūtniecības laikā. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ārstēšanas laikā un 5 nedēļas pēc Jaypirca pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība.

Ja Jūs esat vīrietis, Jums ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc Jaypirca pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Nebarojiet bērnu ar krūti Jaypirca lietošanas laikā un vienu nedēļu pēc Jaypirca pēdējās devas lietošanas. Nav zināms, vai Jaypirca izdalās mātes pienā.

Nav zināms, vai Jaypirca ietekmēs auglību. Ja Jūs plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Jaypirca maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Jaypirca lietošanas Jums var būt nogurums, reibonis vai vājums, un tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Jaypirca satur laktozi
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Jaypirca satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā 200 mg dienas devā, t.i., - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Jaypirca

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jaypirca ieteicamā deva ir 200 mg vienu reizi dienā.

Ja Jums Jaypirca lietošanas laikā rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var uz laiku pārtraukt Jūsu ārstēšanu vai samazināt Jūsu lietoto devu.

Jaypirca jālieto aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Jūs varat lietot tabletes neatkarīgi no uztura. Norijiet tableti veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Lai saņemtu pareizu devu, pirms norīšanas nesakodiet, nesaspiediet un nesadaliet tabletes.

Ja esat lietojis Jaypirca vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis Jaypirca vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi tabletes un šo lietošanas instrukciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Jaypirca
- Ja kopš ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas: nekavējoties lietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā.
- Ja kopš ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas: nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā.
- Nelietojiet dubultu Jaypirca devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā plānotajā laikā.
- Ja Jums ir vemšana, nelietojiet dubultu Jaypirca devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā plānotajā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Jaypirca lietošanu un informējiet ārstu:

- niezoši piepacelti izsitumi, apgrūtināta elpošana, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums – Jums, iespējams, ir alerģiska reakcija pret zālēm.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:
- drudzis, drebuļi, vājuma vai apjukuma sajūta, klepus, saaukstēšanās vai gripas simptomi, elpas trūkums, sāpes vai dedzinoša sajūta urinācijas laikā; tās var būt infekcijas pazīmes. To vidū var būt ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) - plaušu infekcija (pneimonija), deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (augšējo elpceļu infekcija) vai urīnceļu infekcija (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- asiņošana, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. Pazīmes var būt bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) - deguna asiņošana, asiņu uzkrāšanās zem audiem (hematoma) un asiņošana acs gļotādā. Citas asiņošanas pazīmes var būt sārts vai brūns urīns, melni izkārnījumi vai asiņu piejaukums izkārnījumiem, smaganu asiņošana, vemšana vai asiņu atkrēpošana;
- neritmiska sirdsdarbība, vājš vai nevienmērīgs pulss, neskaidra sajūta galvā, elpas trūkums, nepatīkama sajūta krūškurvī, jo tie ir sirds ritma traucējumu simptomi (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no citām turpmāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- nogurums (nespēks);
- mazs neitrofilo leikocītu skaits (balto asins šūnu paveids, kas cīnās ar infekciju; neitropēnija);
- bieža vai šķidra vēdera izeja (caureja);
- asinsizplūdumi;
- sasitums;
- slikta dūša;
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), kas var izraisīt nogurumu un ādas bālumu;
- locītavu sāpes (artralģija);
- mazs trombocītu skaits (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt; trombocitopēnija);
- izsitumi;
- sāpes vēderā;
- plaukstu, potīšu vai pēdu pietūkums;
- galvassāpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- limfocitoze (par normu lielāks limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits asinīs);
- sīki asins izplūdumi zem ādas (petehijas).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jaypirca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jaypirca satur
Aktīvā viela ir pirtobrutinibs. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 100 mg pirtobrutiniba.
Citas sastāvdaļas ir:
- Tabletes kodols: hipromelozes acetāta sukcināts; mikrokristāliskā celuloze; laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Jaypirca satur laktozi”); kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktu “Jaypirca satur nātriju”); magnija stearāts; koloidāls, hidratēts silīcija dioksīds.
- Tabletes apvalks: hipromeloze; titāna dioksīds; triacetīns; indigo karmīns (E132).

Jaypirca ārējais izskats un iepakojums
Jaypirca 50 mg ir zila, izliektas trīsstūra formas apvalkota tablete (tablete) ar iespiedumu “Lilly 50” vienā pusē un “6902” otrā pusē. Tās ir pieejamas blisteriepakojumos pa 28, 30 vai 84 apvalkotām tabletēm.

Jaypirca 100 mg ir zila, apaļa tablete ar iespiedumu “Lilly 100” vienā pusē un “7026” otrā pusē. Tās ir ir pieejamas blisteriepakojumos pa 28, 30, 56, 60, 84 vai 168 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528BJ Utrecht,
Nīderlande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem".
Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.
Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pirtobrutiniba periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā datus par pirtobrutinibu, kas pieejami no klīniskajiem pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem, tai skaitā par gadījumiem, kas bijuši laika ziņā cieši saistīti ar šo zāļu lietošanu, kā arī reakcijas izzušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un atjaunošanos pēc zāļu lietošanas atsākšanas (vienā gadījumā zāļu lietošana tika atsākta vairākas reizes, un reakcijas vienmēr atjaunojās), *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp pirtobrutiniba lietošanu un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka atbilstoši jāgroza informācija par pirtobrutinibu saturošām zālēm.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pirtobrutinibu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur aktīvo vielu pirtobrutinibu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.