

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety
Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg pirtobrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 38 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg pirtobrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 77 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety

Modré, 9 x 9 mm tablety v tvare zaobleného trojuholníka s vyrazeným nápisom „Lilly 50“ na jednej strane a s nápisom „6902“ na druhej strane.

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

Modré, 10 mm okrúhle tablety s vyrazeným nápisom „Lilly 100“ na jednej strane a s nápisom „7026“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Jaypirca ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma), ktorí boli predtým liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Jaypirca ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabovanou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí boli predtým liečení BTK inhibítorom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Jaypircou by mali iniciovať a kontrolovať lekári so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg pirtobrutinibu raz denne (QD).

Ak sa u pacienta vyskytne nasledujúca príhoda, podávanie Jaypircy sa má prerušiť až do návratu na stupeň 1 alebo na počiatočnú hodnotu:

- neutropénia stupňa 3 s horúčkou a/alebo infekciou
- neutropénia stupňa 4 v trvaní ≥ 7 dní
- trombocytopénia stupňa 3 s krvácaním
- trombocytopénia stupňa 4
- nehematologická toxicita stupňa 3 alebo 4

Asymptomatická lymfocytóza sa nepovažuje za nežiaducu reakciu a pacienti, u ktorých sa vyskytne, majú pokračovať v užívaní Jaypircy.

V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky u obmedzeného počtu pacientov podarilo zvládnuť znížením dávky (pozri časť 5.1).

Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Vynechaná dávka

Ak po vynechaní dávky uplynulo viac ako 12 hodín, pacienta je potrebné poučiť, aby ďalšiu dávku užil v naplánovanom čase; nemá užiť dávku navyše. Ak sa objaví vracanie, nemá pacient užiť dávku navyše, ale má pokračovať ďalšou plánovanou dávkou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch na dialýze (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Jaypircy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Jaypirca je určená na perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť vcelku a zapiť pohárom vody, aby sa zabezpečila konzistentná účinnosť (pacienti by nemali tabletu pred prehĺtnutím požuť, rozdrviť ani rozlomiť) a možno ju užívať s jedlom aj bez jedla. Pacienti majú dávku užívať každý deň v približne rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

U pacientov liečených Jaypircou sa vyskytli závažné infekcie vrátane smrteľných prípadov. Najčastejšie hlásené infekcie stupňa tri alebo vyššieho boli zápal pľúc, covidový zápal pľúc, COVID-19 a sepsa. U pacientov so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií sa má zvážiť profylaktická antimikrobiálna liečba. Na základe stupňa infekcie a podľa toho, či sa vyskytuje s neutropéniou, môže byť potrebné prerušenie podávania lieku (pozri časť 4.2).

Krvácanie

U pacientov liečených Jaypircou s trombocytopéniou alebo bez nej sa vyskytli prípady krvácania vrátane smrteľných prípadov. Boli pozorované závažné prípady krvácania stupňa tri alebo vyššieho stupňa vrátane gastrointestinálneho krvácania a intrakraniálneho krvácania. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky krvácania. U pacientov užívajúcich antikoagulanciá alebo antiagreganciá sa môže vyskytnúť zvýšené riziko krvácania. Pri súbežnom podávaní s Jaypircou sa majú zvážiť riziká a prínosy liečby antikoagulanciami alebo antiagreganciami a tiež sa má zvážiť dodatočné sledovanie prejavov a príznakov krvácania. Užívanie Jaypircy s warfarínom alebo inými antagonistami vitamínu K nebolo skúmané.

V prípadoch krvácania stupňa 3 alebo 4 môže byť potrebné prerušenie podávania lieku (pozri časť 4.2).

Je potrebné zvážiť pomer prínosu a rizika počas prerušenia užívania Jaypircy na 3 až 5 dní pred a po operácii v závislosti od typu operácie a rizika krvácania.

Cytopénie

U pacientov liečených Jaypircou sa vyskytli cytopénie stupňa 3 alebo 4 vrátane neutropénie, anémie a trombocytopénie. U pacientov sa má počas liečby sledovať celkový krvný obraz, ako je to medicínsky indikované. Na základe stupňa cytopénie môže byť potrebné prerušenie dávkovania lieku (pozri časť 4.2).

Fibrilácia/flutter predsiení

U pacientov liečených Jaypircou boli pozorované fibrilácia a flutter predsiení, najmä u pacientov s fibriláciou predsiení a/alebo viacerými kardiovaskulárnymi komorbiditami v anamnéze. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky fibrilácie predsiení a flutteru predsiení; je potrebné urobiť elektrokardiogram podľa medicínskej indikácie. Na základe stupňa fibrilácie predsiení/ flutteru predsiení môže byť potrebné prerušenie dávkovania lieku (pozri časť 4.2).

Druhé primárne zhubné nádory

U pacientov liečených Jaypircou sa často vyskytujú druhé primárne zhubné nádory, pričom najčastejšími typmi sú nemelanómové kožné nádory. Pacienti majú byť sledovaní pre výskyt kožných zhubných nádorov a má sa im odporučiť, aby sa chránili pred slnečným žiarením.

Syndróm rozpadu nádoru

Pri liečbe Jaypircou bol zriedkavo hlásený syndróm rozpadu nádoru (TLS, tumour lysis syndrome). Pacienti s vysokou nádorovou záťažou pred liečbou majú vysoké riziko TLS. U pacientov sa má posúdiť možné riziko TLS a podľa klinickej indikácie sa majú starostlivo sledovať.

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku a u mužov

Na základe zistení u zvierat a genotoxicity pirtobrutinibu (pozri časť 5.3), pirtobrutinib môže pri podávaní gravidným ženám spôsobovať poškodenie plodu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a 5 týždňov po poslednej dávke Jaypircy používať účinnú antikoncepčnú metódu. Mužom sa odporúča, aby používali účinnú antikoncepciu a aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Jaypircy nespłodili dieťa (pozri časť 4.6).

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg dennej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pirtobrutinib sa primárne metabolizuje pomocou CYP3A4, UGT1A8 a UGT1A9.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku pirtobrutinibu

Inhibitory CYP3A

V klinickej štúdii itraconazol, silný inhibítor CYP3A4, zvýšil AUC pirtobrutinibu o 48 % a nemenil C_{max} pirtobrutinibu. Toto zvýšenie expozície pirtobrutinibu nie je klinicky významné. Preto úprava dávky Jaypircy nie je s inhibítormi CYP3A potrebná.

Induktory CYP3A

V klinickej štúdii, rifampin, silný induktor CYP3A, znížil AUC pirtobrutinibu o 71 % a C_{max} pirtobrutinibu o 42 %. Hoci sa neočakáva, že toto zníženie expozície pirtobrutinibu bude klinicky významné, ak je to možné, vyhýbajte sa silným induktorom CYP3A (napr. rifampicínu, karbamazepínu, fenytoínu).

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi protónovej pumpy

Pri súbežnom podávaní s omeprazolom, inhibítorom protónovej pumpy, neboli vo farmakokinetike pirtobrutinibu pozorované žiadne klinicky významné rozdiely.

Účinky pirtobrutinibu na farmakokinetiku iných liekov (zvýšenie plazmatickej koncentrácie)

Substráty CYP2C8

Pirtobrutinib je stredne silný inhibítor CYP2C8. Pirtobrutinib zvýšil AUC repaglinidu (substrátu CYP2C8) o 130 % a jeho C_{max} o 98 %. Preto, keďže pirtobrutinib môže zvyšovať plazmatické koncentrácie substrátov CYP2C8, pri súbežnom podávaní so substrátmi CYP2C8 (napr. repaglinidom, dasabuvirom, selexipagom, rosiglitazónom, pioglitazónom a montelukastom) sa odporúča opatrnosť.

Substráty BCRP

Pirtobrutinib je stredne silný inhibítor BCRP. Pirtobrutinib zvýšil AUC rosuvastatínu (substrát BCRP) o 140 % a jeho C_{max} o 146 %. Preto, keďže pirtobrutinib môže zvyšovať plazmatické koncentrácie substrátov BCRP, pri súbežnom podávaní so substrátmi BCRP (napr. rosuvastatínom) sa odporúča opatrnosť. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu so substrátmi BCRP s úzkym terapeutickým indexom (napr. vysoko dávkovaný metotrexát, mitoxantrón), má sa zväžiť dôkladný klinický monitoring.

P-gp substráty

Pirtobrutinib je slabý inhibítor P-gp. Pirtobrutinib zvýšil AUC digoxínu (P-gp substrát) o 35 % a jeho $C_{\max}$ o 55 %. Preto môže pirtobrutinib zvyšovať plazmatické koncentrácie P-gp substrátov. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu s P-gp substrátmi s úzkym terapeutickým indexom (napr. dabigatran etexilát a digoxín), má sa zvážiť dôkladný klinický monitoring.

Substráty CYP2C19

Pirtobrutinib je slabý inhibítor CYP2C19. Pirtobrutinib zvýšil AUC omeprazolu (substrátu CYP2C19) o 56 % a jeho $C_{\max}$ o 49 %. Preto môže pirtobrutinib zvyšovať plazmatické koncentrácie substrátov CYP2C19. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu so substrátmi CYP2C19 s úzkym terapeutickým indexom (napr. fenobarbital a mefenytoín), má sa zvážiť dôkladný klinický monitoring.

Substráty CYP3A

Pirtobrutinib je slabý inhibítor CYP3A. Pirtobrutinib zvýšil AUC perorálne podávaného midazolamu (citlivý substrát CYP3A) o 70 % a jeho $C_{\max}$ o 58 %. Pirtobrutinib nemal klinicky významný účinok na expozíciu intravenózne podávaného midazolamu. Preto môže pirtobrutinib zvyšovať plazmatické koncentrácie substrátov CYP3A. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, midazolam, takrolimus), má sa zvážiť dôkladný klinický monitoring.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe zistení u zvierat a genotoxicity pirtobrutinibu (pozri časť 5.3) môže pirtobrutinib pri podávaní gravidnej žene spôsobovať poškodenie plodu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a 5 týždňov po poslednej dávke Jaypircy používať účinnú antikoncepčnú metódu. Mužom sa odporúča, aby používali účinnú antikoncepčnú metódu a aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Jaypircy nespłodili dieťa (pozri časť 4.4).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní Jaypircy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Jaypirca sa počas gravidity nemá užívať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pirtobrutinib vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby Jaypircou a jeden týždeň po poslednej dávke Jaypircy prerušiť.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku pirtobrutinibu na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Jaypirca má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Jaypircou bola u niektorých pacientov pozorovaná únava, závraty a asténia, čo je pri hodnotení pacientovej schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje potrebné vziať to do úvahy.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie reakcie akéhokoľvek stupňa sú: neutropénia (27,7 %), únava (26,2 %), hnačka (23,8 %) anémia (20,7 %), vyrážka (18,4 %) a kontúzia (17,8 %).

Najčastejšie závažné (stupeň ≥ 3) nežiaduce reakcie sú: neutropénia (23,9 %), anémia (11,2 %), trombocytopenia (9,7 %), a zápal pľúc (9,0 %).

Frekvencia prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií je 4,2 % a frekvencia zníženia dávky v dôsledku nežiaducich reakcií je 4,8 %.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (pozorované u viac ako 2 pacientov) vedúce ku zníženiu dávky sú neutropénia (2,5 %), vyrážka (0,6 %), hnačka (0,4 %), únava (0,4 %) a trombocytopenia (0,4 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie (pozorované u viac ako 2 pacientov) vedúce k prerušeniu podávania lieku sú neutropénia (1,0 %), anémia (1,0 %), zápal pľúc (0,9 %), trombocytopenia (0,7 %) a vyrážka (0,4 %).

Závažné nežiaduce reakcie súvisiace s Jaypircou sa vyskytli u 19,4 % pacientov a najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u ≥ 1 % pacientov) boli zápal pľúc (8,0 %), neutropénia (3,2 %), anémia (2,6 %), atriálna fibrilácia/flutter predsieni (1,3 %) a infekcia močových ciest (1,0 %).

Fatálne nežiaduce reakcie boli pozorované u 0,4 % pacientov (3 pacientov) so zápalom pľúc, u 0,3 % pacientov (2 pacientov) s krvácaním a u 0,1 % pacientov (1 pacient) s infekciou močových ciest.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka č. 1 uvádza zoznam nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions = ADR) z údajov z klinickej štúdie s Jaypircou v monoterapii a z praxe po uvedení lieku na trh. Tieto ADR identifikované v klinických štúdiách sa zakladajú na súhrnných údajoch od 690 pacientov liečených Jaypircou v monoterapii, s počiatočnou dávkou 200 mg QD bez zvyšovania dávky v klinickej štúdii fázy 1/2 a od pacientov liečených Jaypircou v monoterapii 200 mg QD v štúdii fázy 3. Pacienti boli liečení na MCL, chronickú lymfocytovú leukémiu/lymfóm z malých lymfocytov (CLL/SLL) a iné non-Hodgkinove lymfómy (NHL). Pacienti boli vystavení Jaypirce počas mediánu trvania 12 mesiacov. ADR sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Skupiny s frekvenciou výskytu sú definované podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny s frekvenciou výskytu sú ADR uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 1: ADR pacientov liečených Jaypircou^a

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	ADR	Frekvenčná kategória (%) (všetky stupne)	Stupeň $\geq 3^c$ (%)
Infekcie a nákazy	zápal pľúc	veľmi časté (13,8)	9,0
	infekcia horných dýchacích ciest	veľmi časté (10,1)	0,1
	infekcia močových ciest	časté (9,9)	1,4
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia ^b	veľmi časté (27,7)	23,9
	anémia ^b	veľmi časté (20,7)	11,2
	trombocytopenia ^b	veľmi časté (16,8)	9,7
	lymfocytóza ^b	časté (6,4)	3,9
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté (12,6)	0,7

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	ADR	Frekvenčná kategória (%) (všetky stupne)	Stupeň $\geq 3^c$ (%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	atriálna fibrilácia/flutter predsiení	časté (3,8)	1,7
Poruchy ciev	krvácenie ^b	veľmi časté (20,3)	2,8
	epistaxa	časté (5,2)	0
	hematúria	časté (4,5)	0,1
	hematóm	časté (1,7)	0,1
	krvácenie spojovky	časté (1,7)	0,1
	tvorba modrín ^b	veľmi časté (19,7)	0,3
	kontúzia	veľmi časté (17,8)	0,1
	petéchie	časté (5,7)	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté (23,8)	1,0
	nevoľnosť	veľmi časté (16,7)	0,4
	bolesť brucha	veľmi časté (10,4)	1,0
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie pečeňových enzýmov	neznáme	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^b	veľmi časté (18,4)	1,2
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	veľmi časté (14,6)	1,2
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu	veľmi časté (26,2)	1,9
	periférny edém	veľmi časté (11,6)	0,3

^a frekvencie sú odvodené od expozície Jaypircy u pacientov s B-bunkovými malignitami

^b zahŕňa termíny viacerých nežiaducich reakcií

^c priradenie stupňa závažnosti podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky Štátneho onkologického ústavu (NCI CTCAE), verzia 5.0

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdií fázy 1, v ktorej pacientom podávali opakované dávky až do 300 mg raz denne, nebola dosiahnutá žiadna maximálna tolerovaná dávka. V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi nebola pri podávaní maximálnej jednorazovej dávky 900 mg pozorovaná žiadna toxicita súvisiaca s dávkou. Prejavy a príznaky predávkovania pirtobrutinibom neboli doteraz stanovené a neexistuje žiadna konkrétna liečba predávkovania pirtobrutinibom. Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, pozorne sledujte a poskytnite im vhodnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EL05

Mechanizmus účinku

Pirtobrutinib je reverzibilný, nekovalentný inhibitor BTK. BTK je signálny proteín dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. V B-bunkách vedie signalizácia BTK

k aktivácii dráh potrebných na proliferáciu, prenos, chemotaxiu a adhéziu B-buniek. Pirtobrutinib sa viaže na divoký typ BTK, ako aj na BTK nesúce mutácie C481, čo vedie k inhibícii aktivity BTK kinázy.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Účinok jednorazovej 900 mg dávky pirtobrutinibu na korigovaný QT (QTc) interval bol hodnotený v štúdií s placebom a pozitívnymi kontrolnými liekmi u 30 zdravých osôb. Zvolená dávka sa rovná dávke približne 2-krát vyššej než sú koncentrácie dosiahnuté v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 200 mg raz denne. Pirtobrutinib nemá žiaden klinicky významný účinok na zmenu QT korigovaného na srdcovú frekvenciu pomocou intervalu Fridericiovho vzorca (QTcF) (t.j. > 10 ms) a medzi expozíciou pirtobrutinibu a zmenou QTc intervalu nebola žiadna súvislosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Lymfóm z plášťových buniek

Účinnosť Jaypircey sa hodnotila u dospelých pacientov s MCL v multicentrickej, otvorenej, jednoramennej klinickej štúdií fázy 1/2: Štúdia 18001 (BRUIN). Štúdia zahŕňala dve časti: fázu 1, zvyšovanie dávky, v ktorej sa skúmal rozsah dávky monoterapie pirtobrutinibu 25 mg až 300 mg raz denne a fázu 2, expanziu dávky. Primárnym cieľom fázy 1 bolo určiť odporúčanú dávku pirtobrutinibu pre fázu 2, ktorá bola stanovená na 200 mg raz denne, pričom maximálna tolerovaná dávka nebola stanovená. Primárnym cieľom fázy 2 bolo vyhodnotiť protinádorovú aktivitu pirtobrutinibu na základe celkovej miery odpovede, podľa nezávislej hodnotiacej komisie. Pacienti dostávali Jaypircu perorálne denne až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Do štúdie 18001 bolo zaradených a liečených celkom 164 pacientov s diagnózou MCL a primárny analyzovaný súbor (PAS) na hodnotenie účinnosti vychádzal z prvých 90 zaradených pacientov s MCL, ktorí nemali známe postihnutie centrálného nervového systému (CNS), boli predtým liečení inhibítorom BTK, dostali jednu alebo viac dávok Jaypircey a mali najmenej 1 lokalitu rádiograficky hodnotiteľného ochorenia. Medián veku bol 70 rokov (rozmedzie: 46 až 87 rokov), 80 % bolo mužov, 84,4 % belochov, 67,8 % malo na začiatku liečby výkonnostný stav Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 31,1 % malo výkonnostný stav ECOG 1. Pacienti mali medián počtu predchádzajúcich línií liečby 3 (rozsah: 1 až 8), pričom dôvodom prerušenia poslednej predchádzajúcej liečby inhibítorom BTK bola progresia u 81,1 % pacientov a intolerancia u 13,3 % pacientov. 95,6 % pacientov dostalo predtým anti-CD20 liečbu, 87,8 % chemoterapiu, 18,9 % autológnu transplantáciu kmeňových buniek, 4,4 % alogénnu transplantáciu kmeňových buniek, 15,6 % dostalo predtým inhibítor BCL2 a 4,4 % predtým dostalo liečbu T-bunkami upravenými s chimérickým antigénovým receptorom (CAR-T). 38,9 % malo extranodálne postihnutie a 26,7 % malo masu nádoru väčšiu alebo rovnú 5 cm. Skóre zjednodušeného Medzinárodného prognostického indexu MCL (sMIPI) bolo nízke u 22,2 %, stredné u 55,6 % a vysoké u 22,2 % pacientov.

Zo 164 pacientov s MCL zaradených do Štúdie 18001 sa u 9 pacientov znížila dávka vrátane 6 respondérov, ktorí boli schopní pokračovať v liečbe a dokázali si udržať trvalú odpoveď aj po znížení dávky na 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) a 50 mg QD (1).

Účinnosť Jaypircey vychádzala z odpovede hodnotenej pomocou luganských kritérií pre malígny lymfóm z r. 2014. Výsledky účinnosti u pacientov, ktorí predtým dostali aspoň jeden inhibítor BTK a boli zahrnutí do PAS, sú zhrnuté v tabuľke č. 2. Z 90 pacientov v PAS dostalo 79 aspoň 1 dávku 200 mg QD. Z týchto 79 pacientov 77 začínalo na 200 mg QD, 1 dávka sa zvýšila z nižšej dávky a 1 dávka bola znížená z vyššej dávky. Medián času liečby bol 5,24 mesiaca (rozmedzie: 0,2 až 39,6 mesiaca). Spomedzi 51 respondérov bol medián času do odpovede 1,84 mesiacov (rozmedzie: 1,0 až 7,5 mesiaca).

Zatiaľ čo analýzy podskupín predstavujú obmedzený počet pacientov, klinicky významné výsledky účinnosti boli pozorované vo všetkých dôležitých podskupinách vrátane pacientov, ktorí prerušili

predchádzajúcu liečbu inhibítorom BTK z dôvodu intolerancie alebo progresie a bez ohľadu na počet a typ predchádzajúcej liečby.

Tabuľka č. 2: Zhrnutie údajov o účinnosti v Štúdiu 18001 u pacientov s MCL, ktorí predtým dostávali aspoň jeden inhibítor BTK

	Pirtobrutinib N=90
Miera objektívnej odpovede (úplná odpoveď + čiastočná odpoveď)	
Miera – v percentách (95 % CI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – v percentách	18,9
PR – v percentách	37,8
Trvanie odpovede	
Medián – v mesiacoch (95 % CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, NE = nehodnotiteľné, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď.

Dátum ukončenia zberu údajov: 29. júl 2022. Medián doby sledovania trvania odpovede bol 12,68 mesiaca.

Chronická lymfocytová leukémia

Účinnosť lieku Jaypirca u pacientov s CLL predliečených inhibítormi BTK bola hodnotená v randomizovanom, multicentrickom, medzinárodnom, otvorenom a aktívne kontrolovanom skúšaní (BRUIN CLL-321, štúdia 20020). Do skúšania bolo zaradených 238 pacientov s CLL/SLL, ktorí boli predtým liečení inhibítorom BTK. Títo pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie lieku Jaypirca perorálne raz denne v dávke 200 mg až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, alebo podľa voľby skúšajúceho lekára:

- Idelalisib plus rituximab (IR): Idelalisib 150 mg perorálne dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo vzniku neakceptovateľnej toxicity, v kombinácii s 8 infúziami rituximabu (375 mg/m² intravenózne 1. deň 1. cyklu, následne 500 mg/m² každé 2 týždne po 4 dávky a potom každé 4 týždne po 3 dávky), s dĺžkou cyklu 28 dní.
- Bendamustín plus rituximab (BR): Bendamustín 70 mg/m² intravenózne (1. a 2. deň každého 28-dňového cyklu) v kombinácii s rituximabom (375 mg/m² intravenózne 1. deň 1. cyklu, následne 500 mg/m² 1. deň nasledujúcich cyklov) počas maximálne 6 cyklov.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti delécie 17p (áno/nie) a predchádzajúcej liečby venetoklaxom (áno/nie). Z celkového počtu 238 pacientov bolo 119 zaradených do skupiny s Jaypircou v monoterapii, 82 do skupiny IR a 37 do skupiny BR, pričom po potvrdení progresie ochorenia mali pacienti randomizovaní do IR alebo BR možnosť prejsť na monoterapiu Jaypircou. Východiskové charakteristiky boli medzi liečebnými ramenami podobné. Medián veku pacientov bol 67 rokov (v rozpätí od 42 do 90 rokov), pričom 70 % tvorili muži a 81 % boli belosi. Východiskový ECOG výkonnostný stav bol 0 alebo 1 u 93 % pacientov a 44 % malo ochorenie v štádiu Rai III alebo IV. U pacientov s dostupným centrálnym testovaním malo 57 % (101 zo 176 pacientov) deléciu 17p a/alebo mutáciu TP53, 86 % (164 zo 190 pacientov) malo nemutovaný IGHV a 65 % (97 zo 149 pacientov) malo komplexný karyotyp.

Pacienti boli predliečení v mediáne 3 predchádzajúcimi líniami liečby (v rozmedzí od 1 do 13), pričom 57 % podstúpilo minimálne 3 predchádzajúce línie liečby a 51 % bolo liečených inhibítorom BCL2. Najčastejšie predchádzajúce inhibítory BTK, ktorými boli pacienti liečení, boli ibrutinib (87 %), akalabrutinib (16 %) a zanubrutinib (7 %). 70 % pacientov prerušilo liečbu poslednej línie liečby inhibítorom BTK pre refraktérne ochorenie alebo progresiu ochorenia, 15 % prerušilo liečbu pre toxicitu a 15 % z iných dôvodov.

Účinnosť bola založená na sledovaní prežívania bez progresie (PFS, progression-free survival) pri monoterapii pirtobrutinibom v porovnaní so skupinou podľa výberu skúšajúceho lekára, na základe hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC, Independent Review Committee). Štúdia dosiahla svoj primárny koncový ukazovateľ vo vopred stanovenom čase finálnej analýzy pre PFS hodnotenej IRC (uzávierka 29. augusta 2023). Pri aktualizovanej analýze (29. augusta 2024) s mediánom

sledovania 19,4 mesiaca (rozsah 0,03 až 33,3 mesiaca) pre pirtobrutinib a 17,7 mesiaca (rozsah 0,03 až 27,9 mesiaca) pre skupinu podľa výberu skúšajúceho lekára sa pozorovalo zlepšenie PFS hodnotené IRC pri pirtobrutinibe v porovnaní so skupinou podľa výberu skúšajúceho lekára, čo je v súlade s primárnou analýzou. Klinicky významné výsledky účinnosti v prospech pirtobrutinibu sa pozorovali v dôležitých podskupinách vrátane pacientov, ktorí prerušili predchádzajúcu liečbu inhibítorom BTK z dôvodu neznášanlivosti alebo progresie, a to bez ohľadu na počet a typ predchádzajúcich liečebných režimov. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 3. Kaplan-Meierova krivka pre PFS je znázornená na obrázku 1.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti podľa IRC u pacientov s CLL predtým liečených inhibítorom BTK – populácia ITT (štúdia 2020)

	Pirtobrutinib 200 mg raz denne (N = 119)	Voľba skúšajúceho lekára: idelalizib plus rituximab alebo bendamustín plus rituximab (N = 119)
Prežívanie bez progresie^a		
Počet udalostí, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Progresia ochorenia	60 (50 %)	66 (55 %)
Smrť	14 (12 %)	13 (11 %)
Medián PFS (95 % CI), mesiace ^b	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (95 % CI) ^c	0,54 (0,39; 0,75)	
P-hodnota ^d	0,0002	

CI, interval spoľahlivosti; HR, pomer rizík.

Dátum uzávierky údajov 29. augusta 2024

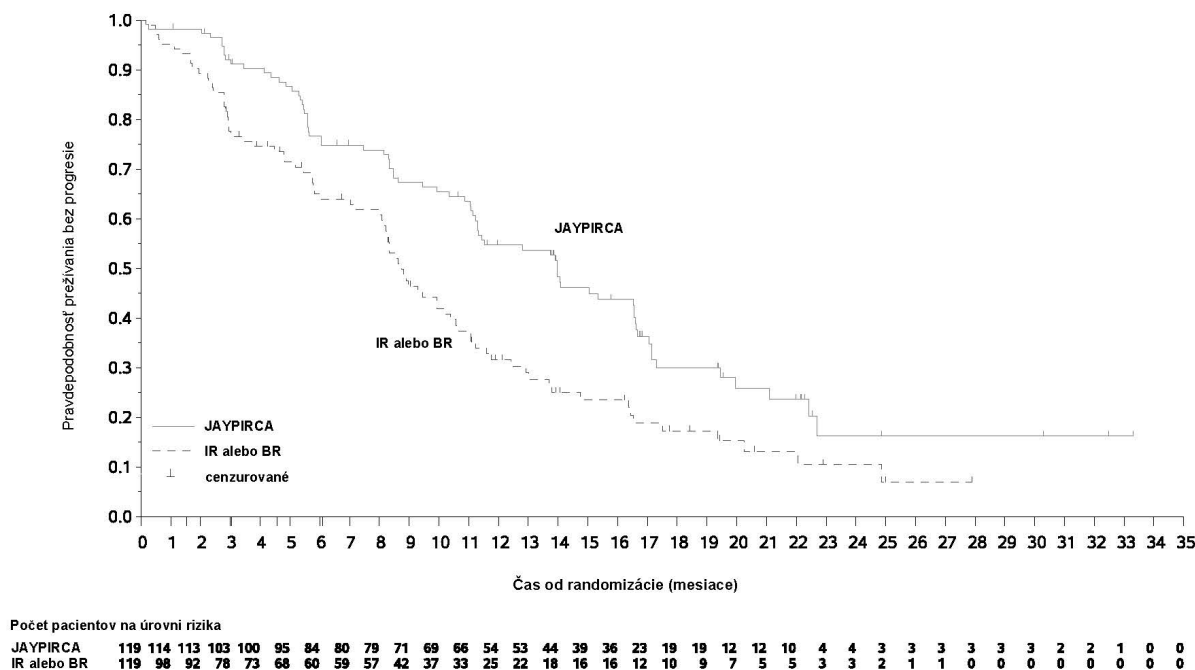
^a Účinnosť bola hodnotená podľa pokynov Medzinárodnej pracovnej skupiny pre chronickú lymfocytovú leukémiu (iwCLL) z roku 2018.

^b Na základe Kaplan-Meierovho odhadu.

^c Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^d Obojstranná nominálna p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka PFS hodnotená IRC u pacientov s CLL predtým liečených inhibítorom BTK v štúdii 2020.



S mediánom celkového prežívania (OS, overall survival) 20,4 mesiaca v skupine s pirtobrutinibom a 19,2 mesiaca v skupine podľa výberu skúšajúceho lekára zomrelo 38 pacientov (32,0 %) v skupine s pirtobrutinibom a 32 pacientov (27,0 %) v skupine podľa výberu skúšajúceho lekára. Medián OS bol 29,7 mesiaca (95 % CI: 27,1; NE) v ramene s pirtobrutinibom a nebol dosiahnutý v ramene podľa výberu skúšajúceho lekára. Pomer rizík (HR) bol 1,090 (95 % CI: 0,679; 1,749; $p = 0,7202$). Analýza OS môže byť skreslená prechodom 50 zo 119 pacientov z ramena podľa výberu skúšajúceho lekára na pirtobrutinib.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jaypircou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v zrelých B-bunkových malignitách (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečné schválenie

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pirtobrutinibu bola charakterizovaná u zdravých osôb aj u onkologických pacientov. Dávky sa pohybovali od 25 mg do 300 mg raz denne (0,125 až 1,5-násobok odporúčanej dávky 200 mg raz denne) až po jednorazové dávky 900 mg. Zvýšenie plazmatickej expozície bolo približne úmerné dávke. Rovnovážny stav bol dosiahnutý do 5 dní pri dávkovaní raz denne a u onkologických pacientov bola priemerná [variačný koeficient (CV %)] miera akumulácie po podávaní 200 mg raz denne 1,63 (26,7 %) na základe AUC. Zmeny v PK pirtobrutinibu sa pripisujú trom patientskym faktorom: telesnej hmotnosti, sérovému albumínu a absolútnemu eGFR. Predpokladá sa, že zvýšenie telesnej hmotnosti zo 70 kg na 120 kg zvýši klírens pirtobrutinibu o 24 %; predpokladá sa, že zníženie absolútného eGFR z 90 ml/min na 30 ml/min zníži klírens pirtobrutinibu o 16 %; a predpokladá sa, že zníženie sérového albumínu zo 40 g/l na 30 g/l zvýši klírens pirtobrutinibu o 21 %. Samotné tieto faktory pravdepodobne nevedú k významným zmenám PK pirtobrutinibu a neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky.

Pri odporúčanej dávke 200 mg raz denne bola u onkologických pacientov priemerná AUC (CV %) rovnovážneho stavu 92 600 h*ng/ml (39 %) a priemerná hodnota C_{max} bola 6 500 ng/ml (25 %).

Pri odporúčanom dávkovaní dosahuje pirtobrutinib farmakokinetické expozície, ktoré môžu prekročiť BTK IC_{96} v minimálnom čase, a tak dodať posilňujúcu BTK cieľovú inhibíciu počas celého obdobia s dávkou raz denne, bez ohľadu na vnútornú rýchlosť obnovy BTK.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť pirtobrutinibu po jednej perorálnej 200 mg dávke u zdravých osôb je 85,5 %. Medián času na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) sú približne 2 hodiny u onkologických pacientov aj u zdravých osôb. Absorpcia nie je závislá od pH.

Účinok jedla

Jedlo s vysokým obsahom tuku a vysokou kalorickou hodnotou podávané zdravým osobám znižovalo C_{max} pirtobrutinibu o 23 % a skracovalo t_{max} o 1 hodinu. Nebol zistený žiaden vplyv na AUC pirtobrutinibu. Pirtobrutinib sa môže podávať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý centrálny objem distribúcie pirtobrutinibu je u onkologických pacientov 34,2 l. Väzba na plazmatické proteíny je 96 % a nezávisí od koncentrácie medzi 0,5 a 50 μM . V plazme zdravých osôb a osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek bola väzba na proteíny 96 %. Priemerný pomer krvi a plazmy je 0,79.

Biotransformácia

Metabolizmus pečene je hlavnou cestou klirensu pirtobrutinibu. Pirtobrutinib sa metabolizuje na niekoľko neaktívnych metabolitov prostredníctvom CYP3A4, UGT1A8 a UGT1A9. Nezistil sa žiaden klinicky významný vplyv modulácie CYP3A na expozície pirtobrutinibu.

Pirtobrutinib inhibuje CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 *in vitro* a minimálne inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 alebo CYP2D6 v koncentrácii 60 μM . *In vitro* pirtobrutinib indukuje CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 a CYP2B6.

Pirtobrutinib minimálne inhibuje UGT1A1 *in vitro* s $\text{IC}_{50} = 18 \mu\text{M}$.

Súbežné podávanie s transportnými substrátmi/inhibítormi

Štúdie *in vitro* ukázali, že pirtobrutinib je substrát P-gp a BCRP.

Pirtobrutinib je *in vitro* inhibítor P-gp a BCRP. Pirtobrutinib v klinických štúdiách ovplyvnil PK digoxínu, substrátu P-gp a rosuvastatínu, substrátu BCRP (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Priemerný zdanlivý klírens pirtobrutinibu je 2,05 l/h s účinným polčasom približne 19,9 hodín. Po jednorazovej rádioaktívne označenej dávke pirtobrutinibu 200 mg u zdravých osôb sa 37 % dávky vylúčilo v stolici (18 % v nezmenenej forme) a 57 % v moči (10 % v nezmenenej forme).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, rasa a telesná hmotnosť

Na základe analýzy farmakokinetiky populácie u onkologických pacientov nemali vek (rozsah 22-95 rokov), rasa, pohlavie ani telesná hmotnosť (rozsah 35,7-152 kg) žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu pirtobrutinibu.

Porucha funkcie obličiek

V PK analýze populácie onkologických pacientov bol u pacientov s miernou (eGFR 60 až < 90 ml/min) alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 až < 60 ml/min), klírens pirtobrutinibu o 16 % až 27 % nižší v porovnaní s klírensom u pacientov s normálnou funkciou obličiek, čo viedlo k očakávanej expozícii $\text{AUC} = 94\,100 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a $C_{\text{max}} = 6\,680 \text{ ng}/\text{ml}$ u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (o 16-19 % vyššou ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek) a $\text{AUC} = 108\,000 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a $C_{\text{max}} = 7\,360 \text{ ng}/\text{ml}$ u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (o 28 až 36 % vyššou ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek).

V klinickej farmakologickej štúdii s inak zdravými dobrovoľníkmi bol zdanlivý klírens o 35 % nižší u štyroch účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až < 30 ml/min) v porovnaní s ôsmimi účastníkmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR $\geq 90 \text{ ml}/\text{min}$), čo viedlo k expozíciám $\text{AUC}_{0-\text{inf}} = 115\,000 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (o 62 % vyšším ako u účastníkov s normálnou funkciou obličiek) a $C_{\text{max}} = 2\,980 \text{ ng}/\text{ml}$ (o 7 % nižším ako u účastníkov s normálnou funkciou obličiek).

Pacienti s terminálnym stupňom ochorenia obličiek, ktorí boli na dialýze, neboli predmetom štúdie (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely v PK pirtobrutinibu pre ktorýkoľvek stupeň poruchy funkcie pečene (podľa Child-Pugha A, B a C alebo akéhokoľvek celkového bilirubínu a akéhokoľvek AST). V štúdií zameranej na poruchu funkcie pečene boli priemerné AUC a $C_{\max}$ pirtobrutinibu podobné u osôb s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) aj u osôb s normálnou funkciou pečene. U osôb so stredne ťažkou poruchou pečene (Child-Pugh B) bola AUC o 15 % nižšia oproti normálnej funkcii pečene a hodnota $C_{\max}$ bola podobná. U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) bola AUC pirtobrutinibu o 21 % nižšia a priemerné $C_{\max}$ bolo v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene o 24 % nižšie. Neviazaná frakcia (fraction unbound = fu) pirtobrutinibu u osôb sa vo všeobecnosti zvyšovala so zvyšujúcou sa závažnosťou poruchy funkcie pečene. Preto po úprave expozičných parametrov PK pirtobrutinibu pomocou fu nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel v expozičných parametroch PK neviazaného pirtobrutinibu (AUC_u a $C_{\max,u}$) medzi osobami s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene a normálnou funkciou pečene.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické štúdie s pirtobrutinibom u pacientov mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách s opakovanými dávkami bolo u potkanov pozorované zníženie protilátkovej odpovede závislej od T-buniek (pri 0,69-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 200 mg na základe AUC) a minimálne až mierne lézie rohovky u psov (pri 0,42-násobnej expozícii u ľudí). Mierna až stredne závažná vaskulárna nekróza a vaskulárny/perivaskulárny zápal vo veľkých pľúcnych cievach sa pozorovali len u potkanov. Tieto účinky sa vyskytli pri klinicky významných hladinách expozície.

Genotoxicita / karcinogenita

Pirtobrutinib nebol mutagénny v teste bakteriálnej mutagenity (Ames). Pirtobrutinib bol aneugénny vo dvoch mikronukleárných testoch *in vitro* s použitím ľudských periférnych krvných lymfocytov. Pirtobrutinib nepreukázal žiaden účinok v mikronukleovom teste kostnej drene *in vivo* u potkanov v dávkach až do 2 000 mg/kg (jedna dávka), čo je približne 11-násobne vyššia expozícia (a berieme do úvahy neviazanú hodnotu $C_{\max}$ u samíc zvierat) ako expozícia u ľudí pri dávke 200 mg.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s pirtobrutinibom.

Embryotoxická/ teratogenita

V reprodukčných štúdiách na zvieratách viedlo podávanie pirtobrutinibu gravidným potkanom v priebehu organogenézy ku zníženiu hmotnosti plodu, embryofetálnej mortalite a malformáciám plodu pri expozíciách matiek 3,0-násobne vyšších ako u ľudí pri odporúčanej dávke 200 mg na základe AUC.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility s pirtobrutinibom. V štúdiách toxicity s opakovanými dávkami v trvaní do 3 mesiacov nemal pirtobrutinib žiadny vplyv na samčie reprodukčné orgány potkanov a psov pri 0,69-násobne a 0,42-násobne vyššej expozícii ako u ľudí, pri odporúčanej dávke 200 mg na základe AUC. Pirtobrutinib nemal žiadny vplyv na samičie reprodukčné orgány potkanov a psov pri 4,0-násobne a 0,42-násobne vyššej expozícii ako u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sukcinát acetátu hypromelózy
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
koloidný hydratovaný oxid kremičitý

Filmový obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý
triacetín
indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety

Polyvinylchloridové/polychlorotrifluoroetylénové blistre zapečatené hliníkovou fóliou v baleniach po 28, 30 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

Polyvinylchloridové/polychlorotrifluoroetylénové blistre zapečatené hliníkovou fóliou v baleniach po 28, 30, 56, 60, 84 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. októbra 2023

Dátum posledného predĺženia: 8. septembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť pirtobrutinibu v liečbe pacientov s lymfómom z plášťových buniek (MCL), správa z klinickej štúdie LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) fázy 3 porovnávajúcej pirtobrutinib so skúšajúcim lekárom vybraným inhibítorom BTK u pacientov s MCL bez predchádzajúcej liečby inhibítorom BTK má byť predložená do	31. december 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULE NA 50 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY****1. NÁZOV LIEKU**

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety
pirtobrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg pirtobrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah náležite zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1738/001 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/002 (30 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/003 (84 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jaypirca 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE NA 50 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jaypirca 50 mg tablety
pirtobrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE NA 100 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

1. NÁZOV LIEKU

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety
pirtobrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg pirtobrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah náležite zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1738/004 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/005 (30 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/006 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/007 (60 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/008 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/23/1738/009 (168 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jaypirca 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE NA 100 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jaypirca 100 mg tablety
pirtobrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety pirtobrutinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jaypirca a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jaypircu
3. Ako užívať Jaypircu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jaypircu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jaypirca a na čo sa používa

Jaypirca je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo pirtobrutinib. Patrí do triedy liekov nazývaných inhibitory Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Užíva sa samostatne (monoterapia) na liečbu nasledujúcich krvných nádorových ochorení u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení iným inhibítorom BTK:

- Lymfóm z plášťových buniek (MCL). MCL je agresívny (rýchlo rastúci) druh rakoviny jedného typu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú B-bunky. B-bunky sú súčasťou imunitného systému (prirodzenej obrany tela). Tento liek sa používa vtedy, keď sa rakovina vráti (relabuje) alebo liečba neúčinkuje (odoláva).
- Chronická lymfocytová leukémia (CLL): typ rakoviny postihujúci biele krvinky nazývané lymfocyty. Tento liek sa používa v prípadoch, keď sa rakovina vrátila (relaps) alebo keď liečba nezabrala (refraktérne ochorenie).

Ako Jaypirca účinkuje

Jaypirca účinkuje tak, že blokuje BTK bielkovinu v tele, ktorá pomáha bunkám MCL a CLL rásť a prežívať. Blokovaním BTK Jaypirca pomáha ničiť tieto bunky a dokáže znižovať ich počet, čo môže spomaliť zhoršovanie rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jaypircu

Neužívajte Jaypircu

- ak ste alergický na pirtobrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Jaypircu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte infekciu alebo zvýšené riziko vzniku oportúnnej infekcie (infekcie pozorované u pacientov s oslabeným imunitným systémom). Lekár vám môže dať lieky na liečbu alebo prevenciu infekcií.
- ak máte alebo sa u vás niekedy vyskytli neobvyklé podliatiny, alebo krvácanie, alebo užívate lieky či doplnky, ktoré by u vás mohli zvýšiť riziko krvácania. Pozri časť “Iné lieky a Jaypirca” nižšie.
- ak sa u vás v poslednom čase vyskytol nízky počet červených krviniek (anémia), neutrofilov (druh bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciami) alebo krvných doštičiek (zložky krvi, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi) .
- ak ste nedávno podstúpili nejakú operáciu alebo operáciu plánujete. Lekár vás môže požiadať, aby ste Jaypircu na nejaký čas (3 až 5 dní) pred a po operácii prestali užívať.
- ak máte alebo ste niekedy mali nepravidelný srdcový tep alebo máte iné srdcové a/alebo cievne problémy, ako napr. vysoký krvný tlak, srdcový infarkt v minulosti alebo máte poškodenú srdcovú chlopňu.

Počas liečby Jaypircou sa u vás môže vyskytnúť infekcia. Ak máte horúčku, zimnicu, pociťujete slabosť, zmätenosť, máte nejaké bolesti, kašeľ, príznaky prechladnutia alebo chrípky, cítite únavu, dýchavičnosť, cítite bolesť alebo pálenie pri močení, obráťte sa na svojho lekára. Môžu to byť prejavy infekcie.

Porozprávajte sa s lekárom, ak sa u vás objaví nová lézia alebo akákoľvek zmena vzhľadu niektorej časti kože, pretože liečba Jaypircou môže u vás zvýšiť riziko vzniku rakoviny kože. Používajte ochranu pred slnečným žiarením a pravidelne si dávajte vyšetriť kožu.

Počas liečby Jaypircou boli zriedkavo hlásené nezvyčajné hladiny chemických látok v krvi spôsobené rýchlym rozpadom rakovinových buniek, známe ako syndrómom rozpadu nádoru (TLS). To môže viesť k zmenám funkcie obličiek, abnormálnemu srdcovému tepu alebo záchvatom. Váš lekár alebo iný zdravotnícky pracovník môže vykonať krvné testy na kontrolu TLS.

Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky krvácania (pozri časť 4) a podľa potreby bude počas liečby kontrolovať váš krvný obraz.

Lekár môže počas liečby sledovať váš srdcový rytmus, či sa v ňom nevyskytujú nejaké nepravidelnosti.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte Jaypircu deťom ani dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo v tejto vekovej skupine nebola skúmaná.

Iné lieky a Jaypirca

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Jaypirca môže spôsobiť, že u vás môže ľahšie dôjsť ku krvácaniu. To znamená, že musíte svojho lekára informovať o užívaní iných liekov, ktoré u vás zvyšujú riziko krvácania. Patria sem tieto lieky:

- kyselina acetylsalicylová (aspirín) a nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), ako napr. ibuprofén a naproxén,
- antikoagulanciá, ako napr. warfarín, heparín a iné lieky na liečbu alebo prevenciu krvných zrazenín,
- doplnky, ktoré u vás môžu zvyšovať riziko krvácania, ako napr. rybí olej, vitamín E alebo ľanové semienko.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), predtým, ako začnete užívať Jaypircu, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože Jaypirca môže ovplyvniť účinok týchto liekov:

- repaglinid, rosiglitazón alebo pioglitazón (používané na liečbu cukrovky)
- dasabuvir (používaný pri infekcii hepatitídy C)
- selexipag (používaný na liečbu jedného typu vysokého krvného tlaku v pľúcach nazývaného pľúcna arteriálna hypertenzia)
- rosuvastatín (statín, druh lieku na liečbu vysokého cholesterolu)
- montelukast (používaný na liečbu astmy)
- digoxín (používaný na liečbu srdcových porúch)
- dabigatran-etexilát (antikoagulancium, druh lieku používaný na prevenciu tvorby krvných zrazenín)
- fenobarbital (barbiturát, druh lieku používaný na liečbu záchvatov)
- mefenytóin, fenytoín a karbamazepín (druh lieku používaný na liečbu záchvatov)
- midazolam (sedatívum),
- alfentanil (liek používaný ako anestetikum)
- takrolimus (používaný na prevenciu odmietnutia orgánov a na kožné ochorenia)
- rifampicín (antibiotikum)
- metotrexát (liek používaný na liečbu iných druhov rakoviny alebo porúch imunitného systému)
- mitoxantrón (liek používaný na liečbu iných druhov rakoviny)

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Jaypircu počas tehotenstva. Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby a 5 týždňov po poslednej dávke Jaypircy používať účinnú antikoncepčnú metódu. Ak otehotníte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ak ste muž, musíte počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Jaypircy používať účinnú antikoncepčnú metódu.

Počas užívania Jaypircy a jeden týždeň po poslednej dávke Jaypircy nedojčíte. Nie je známe, či Jaypirca prechádza do materského mlieka.

Nie je známe, či bude mať Jaypirca nejaký vplyv na plodnosť. Ak plánujete počať dieťa, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Jaypirca má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití Jaypircy môžete pociťovať únavu, závrat alebo slabosť, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Jaypirca obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, pred užitím tohto lieku kontaktujte svojho lekára.

Jaypirca obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg dennej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Jaypircu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Jaypircy je 200 mg raz denne.

Ak sa u vás počas užívania Jaypircy objavia určité vedľajšie účinky, lekár môže vašu liečbu dočasne prerušiť alebo znížiť vašu dávku .

Jaypirca sa má užívať každý deň v približne rovnakom čase. Tablety môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tabletú prehltnite celú a zapite pohárom vody. Pred prehltnutím tablety nežujte, nedrhte ani nelámate, aby ste sa uistili, že ste si podali správnu dávku.

Ak užijete viac Jaypircy, ako máte

Ak ste užili viac Jaypircy, ako máte, ihneď kontaktujte lekára alebo sa choďte poradiť do nemocnice. Vezmite si so sebou tablety a túto písomnú informáciu. Možno bude potrebné lekárske ošetrenie.

Ak zabudnete užiť Jaypircu

- Ak od zvyčajného času užívania dávky lieku uplynulo menej ako 12 hodín: Vynechanú dávku užite ihneď. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom naplánovanom čase nasledujúci deň.
- Ak od zvyčajného času užívania dávky lieku uplynulo viac ako 12 hodín: Vynechajte zabudnutú dávku. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom naplánovanom čase nasledujúci deň.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom naplánovanom čase.
- Ak sa u vás vyskytne vracanie, neužívajte dvojitú dávku Jaypircy. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom naplánovanom čase.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať Jaypircu a ihneď informujte lekára, ak spozorujete ktorékoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- svrbivú vyrážku s pupienkami, dýchavičnosť, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla – môžete mať alergickú reakciu na liek.

Kontaktujte ihneď svojho lekára, ak sa u vás objavia niektoré z nasledujúcich nežiaducich účinkov:

- horúčka, zimnica, pocit slabosti alebo zmätenosti, kašeľ, príznaky prechladnutia alebo chrípky, dýchavičnosť, bolesť alebo pálenie pri močení; môžu to byť prejavy infekcie. Môžu zahŕňať veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), ako je infekcia pľúc (zápal pľúc), nosa, prínosových dutín alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest) alebo infekcia močových ciest (môže postihovať najviac 1 z 10 osôb).
- krvácanie, ktoré môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb. Prejavy môžu zahŕňať časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 z 10 osôb), ako je krvácanie z nosa, hromadenie krvi pod tkanivom (hematóm) a krvácanie do tkaniva okolo oka. K ďalším prejavom krvácania patrí ružový alebo hnedý moč, čierna stolica alebo stolica s krvou, krvácanie z ďasien, vracanie alebo vykašliavanie krvi.
- nepravidelný srdcový tep, slabý alebo nerovnomerný pulz, točenie hlavy, dýchavičnosť, nepríjemný pocit na hrudi - toto sú príznaky problémov srdcového rytmu (môžu postihovať najviac 1 z 10 osôb).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb)

- únava (vyčerpanosť)
- nízka hladina neutrofilov (druh bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou; neutropénia)
- častá alebo riedka stolica (hnačka)
- tvorba podliatin
- pomliaždeniny
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- nízky počet červených krviniek (anémia), čo môže spôsobovať únavu a bledosť pokožky
- bolesť kĺbov (artralgia)
- nízky počet krvných doštičiek (buniek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi; trombocytopénia)
- vyrážka
- bolesť brucha (abdominálna bolesť)
- opuchnuté ruky, členky alebo chodidlá
- bolesť hlavy

Časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb)

- lymfocytóza (vyšší ako normálny počet lymfocytov, jedného druhu bielych krviniek, v krvi)
- malé krvné bodky pod kožou (petechie)

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Jaypirca

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na skladovanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jaypirca obsahuje

Liečivo je pirtobrutinib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 alebo 100 mg pirtobrutinibu.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: sukcinát acetátu hypromelózy; mikrokryštalická celulóza; monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Jaypirca obsahuje laktózu“); sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Jaypirca obsahuje sodík“); stearát horečnatý; koloidný hydratovaný oxid kremičitý.
- Filmový obal tablety: hypromelóza; oxid titaničitý; triacetín; indigokarmín (E132).

Ako vyzerá Jaypirca a obsah balenia

Jaypirca 50 mg sa dodáva ako modrá, filmom obalená tableta (tableta) v tvare zaobleného trojuholníka s vyrazeným nápisom „Lilly 50“ na jednej strane a s nápisom „6902“ na druhej strane. Je dostupná v blistrových baleniach po 28, 30 alebo 84 filmom obalených tablet.

Jaypirca 100 mg sa dodáva ako modrá, okrúhla tableta s vyrazeným nápisom „Lilly 100“ na jednej strane a s nápisom „7026“ na druhej strane. Je dostupná v blistrových baleniach po 28, 30, 56, 60, 84 alebo 168 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre pirtobrutinib dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

S ohľadom na dostupné údaje o pirtobrutinibe z klinických štúdií a spontánnych hlásení, vrátane prípadov s úzkou časovou súvislosťou, ako aj pozitívnych reakcií po vysadení a opätovnom podaní (pričom jeden prípad zahŕňal viacero pozitívnych reakcií po opätovnom podaní), výbor PRAC zastáva názor, že príčinná súvislosť medzi pirtobrutinibom a zvýšenými pečeňovými enzýmami je prinajmenšom možná. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich pirtobrutinib by mali byť primerane upravené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre pirtobrutinib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) pirtobrutinib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).