

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Jaypirca 50 mg filmsko obložene tablete  
Jaypirca 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Jaypirca 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg pirtobrutiniba.

#### *Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 38 mg laktoze (v obliki monohidrata).

### Jaypirca 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg pirtobrutiniba.

#### *Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 77 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

### Jaypirca 50 mg filmsko obložene tablete

Modra tableta velikosti 9 x 9 mm v obliki zaobljenega trikotnika z vtisnjeno oznako „Lilly 50“ na eni in „6902“ na drugi strani tablete.

### Jaypirca 100 mg filmsko obložene tablete

Modra, okrogla tableta velikosti 10 mm z vtisnjeno oznako „Lilly 100“ na eni in „7026“ na drugi strani tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jaypirca je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma plaščnih celic (MCL – mantle cell lymphoma), ali za na zdravljenje neodzivne oblike te bolezni, po predhodnem zdravljenju z zaviralcem Brutonove tirozin kinaze (BTK).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Jaypirca mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg pirtobrutiniba enkrat dnevno.

Kadar se pri bolniku pojavi kateri od naslednjih učinkov, je treba odmerjanje zdravila Jaypirca prekiniti do izboljšanja na stopnjo 1 ali do izhodišča:

- nevtropenija stopnje 3 s povišano telesno temperaturo in/ali okužbo,
- nevtropenija stopnje 4, ki traja  $\geq 7$  dni,
- trombocitopenija stopnje 3 s krvavitvijo,
- trombocitopenija stopnje 4,
- nehematološka toksičnost stopnje 3 ali 4.

Asimptomatska limfocitoza ne velja za neželeni učinek; bolniki, pri katerih se pojavi ta dogodek, naj še naprej jemljejo zdravilo Jaypirca.

V klinični študiji so neželene dogodke pri omejenem številu bolnikov obvladovali z zmanjšanjem odmerka (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

### *Izpuščeni odmerek*

Če je od izpuščenega odmerka minilo več kot 12 ur, je treba bolniku naročiti, naj vzame naslednji odmerek ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Če bolnik bruha, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak naj nadaljuje z naslednjim predvidenim odmerkom.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatkov pri bolnikih na dializi ni (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Jaypirca pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Jaypirca je namenjeno za peroralno uporabo.

Tableto je treba pogoltniti celo s kozarcem vode, da se zagotovi dosledno delovanje (bolniki tablet pred zaužitjem ne smejo žvečiti, drobiti ali deliti), in se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Bolniki naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Jaypirca, je prišlo do resnih okužb, vključno s smrtnimi primeri. Okužbe stopnje 3 ali višje, o katerih so najpogosteje poročali, so bile pljučnica, covidna pljučnica, covid-19 in sepsa. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe je treba razmisliti o profilaktičnem protimikrobnem zdravljenju. Na podlagi stopnje okužbe in morebitne pridružene nevtropenije bo morda potrebna prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

#### Krvavitve

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Jaypirca, je prišlo do krvavitve, vključno s smrtnimi primeri, s trombocitopenijo ali brez nje. Opazili so večje krvavitve stopnje 3 in višje, vključno z gastrointestinalno in intrakranialno krvavitvijo. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov krvavitve. Pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate ali antiagregacijska zdravila, lahko obstaja večje tveganje za krvavitve. Ob sočasnem dajanju antikoagulantov ali antiagregacijskih zdravil ter zdravila Jaypirca je treba pretehtati njihova tveganja in koristi ter razmislite o dodatnem spremljanju glede znakov krvavitve. Uporabe zdravila Jaypirca niso preučevali skupaj z varfarinom ali drugimi antagonisti vitamina K.

Pri krvavitvah stopnje 3 ali 4 bo morda potrebna prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Treba je razmisliti o razmerju med tveganjem in koristjo prekinitve zdravljenja z zdravilom Jaypirca za od 3 do 5 dni pred kirurškim posegom in po njem, odvisno od vrste posega in tveganja za krvavitve.

#### Citopenije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Jaypirca, je prišlo do citopenij stopnje 3 ali 4, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Med zdravljenjem je treba spremljati celotno krvno sliko, kot je medicinsko indicirano. Na podlagi stopnje citopenije bo morda potrebna prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

#### Atrijska fibrilacija/undulacija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Jaypirca, so opazili atrijsko fibrilacijo in atrijsko undulacijo, zlasti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v anamnezi in/ali več pridruženimi srčno-žilnimi boleznimi. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov atrijske fibrilacije in atrijske undulacije, potrebno je posneti elektrokardiogram, kot je medicinsko indicirano. Na podlagi stopnje atrijske fibrilacije/atrijske undulacije bo morda potrebna prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

#### Druge primarne maligne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Jaypirca, je pogosto prišlo do drugih primarnih malignih bolezni, najpogosteje nemelanomskih kožnih rakov. Bolnike je treba spremljati glede pojava kožnega raka in jim svetovati, da naj se zaščitijo pred izpostavljenostjo soncu.

#### Sindrom tumorske lize

Med zdravljenjem z zdravilom Jaypirca so redko poročali o sindromu tumorske lize (TLS – *tumour lysis syndrome*). Bolniki z velikim tveganjem za TLS so tisti, ki imajo pred zdravljenjem veliko tumorsko breme. Bolnike je treba oceniti glede morebitnega tveganja za TLS in jih skrbno spremljati, kot je klinično indicirano.

## Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi in moških

Na podlagi izsledkov pri živalih in genotoksičnosti pirtobrutiniba (glejte poglavje 5.3) pirtobrutinib lahko škoduje plodu, če ga jemlje nosečnica. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še pet tednov po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Moškim se svetuje, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo in ne zaplodijo otroka (glejte poglavje 4.6).

## Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 200 mg dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pirtobrutinib se presnavlja predvsem prek CYP3A4, UGT1A8 in UGT1A9.

### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko pirtobrutiniba

#### *Zaviralci CYP3A*

V klinični študiji je itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4, povečal vrednost AUC pirtobrutiniba za 48 %, vrednosti  $C_{max}$  pirtobrutiniba pa ni spremenil. To povečanje izpostavljenosti pirtobrutinibu ni klinično pomembno. Zato pri zaviralcih CYP3A prilagoditev odmerka zdravila Jaypirca ni potrebna.

#### *Induktorji CYP3A*

V klinični študiji je rifampin, močan induktor CYP3A, zmanjšal vrednost AUC in  $C_{max}$  pirtobrutiniba za 71 % oziroma 42 %. Čeprav ni pričakovati, da bi bilo to zmanjšanje izpostavljenosti pirtobrutinibu klinično pomembno, se izogibajte močnim induktorjem CYP3A (npr. rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu), če je le mogoče.

#### *Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci protonske črpalke*

Pri sočasni uporabi pirtobrutiniba in omeprazola, zaviralca protonske črpalke, niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pirtobrutiniba.

### Učinki pirtobrutiniba na farmakokinetiko drugih zdravil (povečanje koncentracije v plazmi)

#### *Substrati CYP2C8*

Pirtobrutinib je zmeren zaviralec CYP2C8. Pirtobrutinib je povečal vrednost AUC in  $C_{max}$  repaglinida (substrata CYP2C8) za 130 % oziroma 98 %. Ker lahko torej pirtobrutinib poveča koncentracije substratov CYP2C8 v plazmi, se pri sočasni uporabi substratov CYP2C8 (npr. repaglinida, dasabuvirja, seleksipaga, rosiglitazona, pioglitazona in montelukasta) svetuje previdnost.

#### *Substrati BCRP*

Pirtobrutinib je zmeren zaviralec BCRP. Pirtobrutinib je povečal vrednost AUC in  $C_{max}$  rosuvastatina (substrata BCRP) za 140 % oziroma 146 %. Ker lahko torej pirtobrutinib poveča koncentracije substratov BCRP v plazmi, se pri sočasni uporabi substratov BCRP (npr. rosuvastatina) svetuje previdnost. Če se sočasni uporabi substratov BCRP z ozkim terapevtskim indeksom (npr. metotreksatu v velikem odmerku, mitoksantrou) ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o skrbnem kliničnem spremljanju.

#### *Substrati P-gp*

Pirtobrutinib je šibek zaviralec P-gp. Pirtobrutinib je povečal vrednost AUC in  $C_{max}$  digoksina (substrata P-gp) za 35 % oziroma 55 %. Pirtobrutinib lahko torej poveča koncentracije substratov P-gp v plazmi. Če se sočasni uporabi substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (npr. dabigatran eteksilat in digoksinu) ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o skrbnem kliničnem spremljanju.

#### *Substrati CYP2C19*

Pirtobrutinib je šibek zaviralec CYP2C19. Pirtobrutinib je povečal vrednost AUC in  $C_{max}$  omeprazola (substrata CYP2C19) za 56 % oziroma 49 %. Pirtobrutinib lahko torej poveča koncentracije substratov CYP2C19 v plazmi. Če se sočasni uporabi substratov CYP2C19 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. fenobarbitalu in mefenitoinu) ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o skrbnem kliničnem spremljanju.

#### *Substrati CYP3A*

Pirtobrutinib je šibek zaviralec CYP3A. Pirtobrutinib je povečal vrednost AUC in  $C_{max}$  peroralno danega midazolama (občutljivega substrata CYP3A) za 70 % oziroma 58 %. Pirtobrutinib ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost intravensko danemu midazolamu. Pirtobrutinib lahko torej poveča koncentracije substratov CYP3A v plazmi. Če se sočasni uporabi substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanilu, midazolamu, takrolimusu) ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o skrbnem kliničnem spremljanju.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Na podlagi izsledkov pri živalih in genotoksičnosti pirtobrutiniba (glejte poglavje 5.3) lahko pirtobrutinib, če ga jemlje nosečnica, škoduje plodu. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še pet tednov po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Moškim se svetuje, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo in ne zaplodijo otroka (glejte poglavje 4.4).

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Jaypirca pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Jaypirca pri nosečnicah ne smete uporabljati.

#### Dojenje

Ni znano, ali se pirtobrutinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Jaypirca in še en teden po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca ženska ne sme dojiti.

#### Plodnost

Podatkov o učinku pirtobrutiniba na plodnost pri človeku ni.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Jaypirca ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem z zdravilom Jaypirca poročali o utrujenosti, omotici in asteniji, kar je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje so: utrujenost (26,3 %), nevtropenija (22,8 %), driska (22,1 %) in kontuzije (19,0 %).

Najpogostejši hudi neželeni učinki (stopnje  $\geq 3$ ) so: nevtropenija (19,7 %), anemija (7,9 %) in trombocitopenija (6,6 %).

Pogostnost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov je 1,2 %, pogostnost zmanjšanja odmerkov zaradi neželenih učinkov pa 3,3 %.

Najpogostejši neželeni učinki (o katerih so poročali pri več kot dveh bolnikih), ki so vodili do zmanjšanja odmerka, so nevtropenija (1,8 %), utrujenost (0,4 %), trombocitopenija (0,3 %), anemija (0,3 %) in izpuščaj (0,3 %).

Najpogostejša neželena učinka (o katerih so poročali pri več kot dveh bolnikih), ki sta vodila do ukinitve zdravljenja, sta nevtropenija (0,4 %) in pljučnica (0,3 %).

Resni neželeni učinki, povezani z zdravilom Jaypirca, so se pojavili pri 11,3 % bolnikov, najpogostejši resni neželeni učinki (ki so se pojavili pri  $\geq 1$  % bolnikov) pa so bili pljučnica (4,7 %), nevtropenija (2,2 %), anemija (1,7 %) in okužba sečil (1,0 %).

Smrtni neželeni učinki so se pojavili pri 0,3 % bolnikov (dva bolnika) kot pljučnica in pri 0,1 % bolnikov (en bolnik) kot krvavitev.

### Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki zdravila, povezani z zdravilom Jaypirca, uporabljenim v obliki monoterapije, na podlagi podatkov iz klinične študije. Neželeni učinki zdravila temeljijo na združenih podatkih 583 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Jaypirca v monoterapiji v začetnem odmerku 200 mg enkrat dnevno brez povečanja odmerka, v klinični študiji 1./2. faze. Bolniki so se zdravili zaradi MCL, kronične limfocitne levkemije/drobnoceličnega limfocitnega limfoma (KLL/SLL) in drugih ne-Hodgkinovih limfomov (NHL). Bolniki so bili zdravilu Jaypirca izpostavljeni z mediano trajanja osem mesecev. Neželeni učinki zdravila so spodaj navedeni glede na organske sisteme po MedDRA. Skupine pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Jaypirca v obliki monoterapije<sup>a</sup> v odmerku 200 mg enkrat dnevno**

Organski sistem (MedDRA)	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti (%) (vse stopnje)	Stopnja ≥ 3 <sup>c</sup> (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica	pogosti (8,2)	5,1
	okužba sečil	pogosti (6,9)	0,7
	okužba zgornjih dihal	pogosti (5,0)	0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija <sup>b</sup>	zelo pogosti (22,1)	19,2
	trombocitopenija <sup>b</sup>	zelo pogosti (12,9)	7,0
	anemija <sup>b</sup>	zelo pogosti (14,4)	8,2
	limfocitoza <sup>b</sup>	pogosti (5,1)	3,1
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti (9,8)	0,3
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija/atrijska undulacija	pogosti (2,7)	1,0
Žilne bolezni	krvavitev <sup>b</sup>	zelo pogosti (16,8)	2,4
	hematurija	pogosti (3,1)	0,0
	epistaksa	pogosti (3,8)	0,2
	hematom	pogosti (1,9)	0,2
	podplutbe	zelo pogosti (21,8)	
	kontuzije	zelo pogosti (18,2)	
	petehije	pogosti (4,6)	
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti (19,9)	0,9
	bolečine v trebuhu	zelo pogosti (10,3)	1,0
	navzea	zelo pogosti (14,1)	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj <sup>b</sup>	zelo pogosti (11,7)	0,3
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	zelo pogosti (12,2)	0,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti (23,7)	1,2

<sup>a</sup> Pogostnosti izhajajo iz izpostavljenosti zdravilu Jaypirca pri bolnikih z malignostmi celic B

<sup>b</sup> Vključuje več izrazov za neželene učinke

<sup>c</sup> Določitev stopnje resnosti na podlagi Meril za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE), različica 5.0

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji 1. faze, v kateri so bolniki prejeli večkratne odmerke do 300 mg enkrat dnevno, največji tolerirani odmerek ni bil dosežen. V študijah pri zdravih prostovoljcih pri dajanju največjih enkratnih odmerkov 900 mg niso opazili z odmerkom povezane toksičnosti. Znaki in simptomi prevelikega



odmerjanja pirtobrutiniba niso bili ugotovljeni. Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje pirtobrutiniba ni.

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je potrebno skrbno spremljati in jim zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz;  
oznaka ATC: še ni določena

#### Mehanizem delovanja

Pirtobrutinib je reverzibilen, nekovalentni zaviralec BTK. BTK je signalizacijska beljakovina poti B-celičnemu antigenskemu receptorju (BCR) in citokinskemu receptorju. Signalizacija z BTK v celicah B povzroči aktivacijo poti, potrebnih za B-celično proliferacijo, premikanje, kemotakso in adhezijo. Pirtobrutinib se veže na BTK divjega tipa in na BTK z mutacijami C481, kar vodi do zaviranja kinazne aktivnosti BTK.

#### Farmakodinamični učinki

##### *Elektrofiziologija srca*

Učinek enkratnega 900 mg odmerka pirtobrutiniba na korigirani interval QT (QTc) so ocenili v študiji s placebom in pozitivnimi kontrolami pri 30 zdravih preskušancih. Izbrani odmerek je enakovreden približno 2-kratniku koncentracij, doseženih v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerjanju 200 mg enkrat dnevno. Pirtobrutinib ni imel klinično pomembnega učinka na spremembo intervala QT, korigiranega za srčno frekvenco s Fridericijevo formulo (QTcF) (tj. > 10 ms); povezave med izpostavljenostjo pirtobrutinibu in spremembo intervala QTc ni bilo.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Jaypirca so ocenili pri odraslih bolnikih z MCL v multicentrični, odprti klinični študiji prve in druge faze z eno skupino (študija 18001 (BRUIN)). Študija je vključevala dva dela: povečevanje odmerka v 1. fazi, v kateri so preučevali razpon odmerkov pirtobrutiniba v obliki monoterapije od 25 mg do 300 mg enkrat dnevno in širitev odmerka v 2. fazi. Primarni cilj 1. faze je bil določiti priporočeni odmerek pirtobrutiniba za 2. fazo 200 mg enkrat dnevno, pri čemer največjega toleriranega odmerka niso ugotovili. Primarni cilj 2. faze je bil oceniti protitumorsko aktivnost pirtobrutiniba na podlagi celokupne stopnje odziva po presoji neodvisnega odbora za pregled. Bolniki so prejeli zdravilo Jaypirca peroralno vsak dan do napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljive toksičnosti.

V študijo 18001 se je vključilo in se v njej zdravilo 164 bolnikov z diagnozo MCL. Nabor za primarno analizo (PAS – *Primary Analysis Set*) za oceno učinkovitosti je temeljil na prvih 90 vključenih bolnikih z MCL, ki niso imeli znane prizadetosti osrednjega živčevja, so se predhodno zdravili z zaviralcem BTK in so prejeli enega ali več odmerkov zdravila Jaypirca ter imeli vsaj eno mesto radiografsko ocenljive bolezni. Mediana starosti je bila 70 let (razpon: od 46 do 87 let), 80 % je bilo moških, 84,4 % je bilo belcev, 67,8 % je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 in 31,1 % je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 1. Mediana števila predhodnih linij zdravljenja pri bolnikih je bila 3 (razpon: od 1 do 8), pri čemer je bil razlog za prekinitve zdravljenja z zadnjim predhodnim zaviralcem BTK pri 81,1 % bolnikih napredovanje bolezni in pri 13,3 % bolnikih intoleranca na zdravilo. 95,6 % bolnikov je predhodno prejelo zdravljenje, usmerjeno proti CD20, 87,8 % kemoterapijo, 18,9 % avtologno presaditev matičnih celic, 4,4 % alogensko presaditev matičnih celic, 15,6 % je predhodno prejelo zaviralec BCL2 in 4,4 % se je predhodno zdravilo s celicami T, spremenjenimi s himernim antigenskim receptorjem (CAR-T). Pri 38,9 % bolnikov se je bolezen razširila zunaj bezgavk in 26,7 % je imelo tumorsko maso velikosti

5 cm ali več. Poenostavljeni mednarodni prognostični indeks limfoma plašnih celic (sMIPI – *simplified MCL International Prognostic Index*) je bil nizek pri 22,2 %, srednji pri 55,6 % in visok pri 22,2 % bolnikov.

Med 164 bolniki z MCL, vključenimi v študijo 18001, so 9 bolnikom zmanjšali odmerek, vključno s šestimi odzivnimi bolniki, ki so lahko ostali na zdravljenju in so po znižanju odmerka na 150 mg enkrat dnevno (3), 100 mg enkrat dnevno (2) in 50 mg enkrat dnevno (1) ohranili trajen odziv.

Učinkovitost zdravila Jaypirca je temeljila na odzivu po oceni z merili Lugano iz leta 2014 za maligni limfom. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj en zaviralec BTK in so bili vključeni v PAS, so povzeti v preglednici 2. Med 90 bolniki iz PAS jih je 79 prejelo vsaj en odmerek 200 mg enkrat dnevno. Od teh 79 bolnikov jih je 77 začelo z odmerkom 200 mg enkrat dnevno, pri enem so odmerek povečali, pri enem so ga zmanjšali. Mediana časa prejemanja zdravila je bila 5,24 meseca (razpon: od 0,2 do 39,6 meseca). Pri 51 odzivnih bolnikih je bila mediana časa do odziva 1,84 meseca (razpon: od 1,0 do 7,5 meseca).

Analize podskupin sicer predstavljajo omejeno število bolnikov, vendar so klinično pomembne rezultate učinkovitosti opazili v vseh pomembnih podskupinah, vključno z bolniki, ki so prenehali predhodno zdravljenje z zaviralcem BTK zaradi intolerance na zdravilo ali napredovanja bolezni, ter ne glede na število in vrsto predhodnega zdravljenja.

**Preglednica 2: Povzetek podatkov o učinkovitosti iz študije 18001 pri bolnikih z MCL, ki so predhodno prejeli vsaj en zaviralec BTK**

	<b>Pirtobrutinib N = 90</b>
<b>Objektivna stopnja odziva (popoln odziv + delni odziv)</b>	
stopnja – odstotek (95-% IZ)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – odstotek	18,9
PR – odstotek	37,8
<b>Trajanje odziva</b>	
Mediana – meseci (95-% IZ)	17,61 (7,29; 27,24)

okrajšave: IZ = interval zaupanja, NE = ni mogoče oceniti, CR = popoln odziv, PR = delni odziv  
<sup>a</sup> končni datum zajema podatkov: 29. julij 2022; Mediana časa spremljanja trajanja odziva je bila 12,68 meseca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Jaypirca za vse podskupine pediatrične populacije za maligne bolezni zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko pirtobrutiniba so ocenjevali pri zdravih preskušancih in pri bolnikih z rakom. Odmerki so bili v razponu od 25 mg do 300 mg enkrat dnevno (od 0,125- do 1,5-kratnik priporočenega odmerka 200 mg enkrat dnevno) do enkratnih odmerkov 900 mg. Povečanja izpostavljenosti v plazmi so bila približno sorazmerna z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po petih dneh odmerjanja enkrat na dan. Povprečno [koeficient variacije (KV %)] razmerje kopičenja po dajanju 200 mg enkrat dnevno na podlagi AUC je bilo pri bolnikih z rakom

1,63 (26,7 %). Pri bolnikih so bili trije dejavniki pripisani spremembam farmakokinetike pirtobrutiniba: telesna masa, albumin v serumu in absolutna vrednost oGF. Po napovedih naj bi povečanje telesne mase s 70 kg na 120 kg povečalo očistek pirtobrutiniba za 24 %, zmanjšanje absolutne vrednosti oGF z 90 ml/min na 30 ml/min naj bi očistek pirtobrutiniba zmanjšalo za 16 %, zmanjšanje vrednosti albumina v serumu s 40 g/l na 30 g/l pa naj bi očistek pirtobrutiniba povečalo za 21 %. Ti dejavniki sami po sebi najverjetneje ne povzročijo pomembne spremembe farmakokinetike pirtobrutiniba, zato se prilagoditev odmerka ne priporoča.

Povprečni (KV %) vrednosti AUC in  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku 200 mg enkrat dnevno pri bolnikih z rakom sta bili 91.100 h\*ng/ml (41 %) oziroma 6.480 ng/ml (26 %).

Pirtobrutinib v priporočenem odmerku doseže farmakokinetične izpostavljenosti, ki pri najnižjih vrednostih lahko presegajo  $IC_{96}$  BTK, in tako omogoči tonično ciljno zaviranje BTK skozi celotno obdobje odmerjanja enkrat dnevno, ne glede na intrinzično stopnjo presnove BTK.

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost pirtobrutiniba po enkratnem peroralnem odmerku 200 mg pri zdravih preskušancih je 85,5 %. Mediana časa za doseganje najvišjih koncentracij v plazmi ( $t_{max}$ ) je pri bolnikih z rakom in zdravih preskušancih približno dve uri. Absorpcija ni odvisna od pH.

### *Učinek hrane*

Obrok z veliko vsebnostjo maščob in kalorij je pri zdravih preskušancih zmanjšal  $C_{max}$  pirtobrutiniba za 23 % in podaljšal  $t_{max}$  za eno uro. Učinka na AUC pirtobrutiniba ni bilo. Pirtobrutinib se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Povprečni navidezni osrednji volumen porazdelitve pirtobrutiniba pri bolnikih z rakom je 29,0 l. Vežava na beljakovine v plazmi je 96 % in v razponu od 0,5 do 500  $\mu$ M ni bila odvisna od koncentracije. Vežava na beljakovine v plazmi zdravih preskušancev in preskušancev s hudo okvaro ledvic je bila 96 %. Povprečno razmerje med krvjo in plazmo je 0,79.

### Biotransformacija

Presnova v jetrih je glavna pot izločanja pirtobrutiniba. Pirtobrutinib se preko CYP3A4, UGT1A8 in UGT1A9 presnovi v več neaktivnih presnovkov. Klinično pomembnega učinka modulacije CYP3A na izpostavljenosti pirtobrutinibu ni bilo.

Pirtobrutinib *in vitro* zavira CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4 ter pri 60  $\mu$ M minimalno zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 oziroma CYP2D6. *In vitro* pirtobrutinib inducira CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 in CYP2B6.

Pirtobrutinib *in vitro* minimalno zavira UGT1A1, z  $IC_{50} = 18 \mu$ M.

### *Sočasno dajanje s substrati/zaviralci prenašalcev*

Študije *in vitro* so pokazale, da je pirtobrutinib substrat P-gp in BCRP.

Pirtobrutinib je *in vitro* zaviralec P-gp in BCRP. Pirtobrutinib je v kliničnih študijah vplival na farmakokinetiko digoksina, substrata P-gp, in rosuvastatina, substrata BCRP (glejte poglavje 4.5).

## Izločanje

Povprečni navidezni očistek pirtobrutiniba je 2,04 l/h, z učinkovitim razpolovnim časom približno 19 ur. Po enkratnem radioaktivno označenem odmerku pirtobrutiniba 200 mg pri zdravih preskušancih so 37 % odmerka zaznali v blatu (18 % nespremenjenega) in 57 % v urinu (10 % nespremenjenega).

## Posebne populacije

### *Starost, spol, rasna pripadnost in telesna masa*

Na podlagi populacijske analize farmakokinetike pri bolnikih z rakom starost (razpon 27–95 let), rasna pripadnost, spol in telesna masa (razpon 35,7–152,5 kg) niso imeli klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pirtobrutinibu.

### *Okvara ledvic*

V populacijski analizi farmakokinetike pri bolnikih z rakom je bil očistek pirtobrutiniba pri bolnikih z blago (oGF od 60 do < 90 ml/min) ali zmerno (oGF od 30 do < 60 ml/min) okvaro ledvic od 16 % do 27 % manjši v primerjavi z očistkom pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, kar je privedlo do pričakovane izpostavljenosti z vrednostjo  $AUC = 94.100 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  in  $C_{\max} = 6.680 \text{ ng/ml}$  pri bolnikih z blago okvaro ledvic (16–19 % več v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic) in vrednostjo  $AUC = 108.000 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  in  $C_{\max} = 7.360 \text{ ng/ml}$  pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (od 28 do 36 % več v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic).

V študiji klinične farmakologije pri sicer zdravih prostovoljcih je bil navidezni očistek pri štirih udeležencih s hudo okvaro ledvic (oGF od 15 do < 30 ml/min) 35 % manjši v primerjavi z osmimi udeleženci z normalnim delovanjem ledvic (oGF  $\geq$  90 ml/min), kar je privedlo do izpostavljenosti z vrednostjo  $AUC_{0-\infty} = 115.000 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  in  $C_{\max} = 2.980 \text{ ng/ml}$  (62 % več oziroma 7 % manj v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic).

Bolnikov z ledvično boleznijo v končnem stadiju na dializi niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

### *Okvara jeter*

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pirtobrutiniba pri nobeni stopnji okvare jeter (Child-Pugh A, B in C ali kateri koli vrednosti skupnega bilirubina in kateri koli vrednosti AST) ni bilo. V namenski študiji pri bolnikih z okvaro jeter sta bili povprečni vrednosti  $AUC$  in  $C_{\max}$  pirtobrutiniba pri preskušancih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) in preskušancih z normalnim delovanjem jeter podobni. Pri preskušancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je bila vrednost  $AUC$  15 % manjša v primerjavi z normalnim delovanjem jeter, vrednost  $C_{\max}$  pa je bila podobna. Pri preskušancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) je bila vrednost  $AUC$  pirtobrutiniba 21 % manjša, povprečna vrednost  $C_{\max}$  pa 24 % manjša v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Nevezana frakcija pirtobrutiniba pri preskušancih se je z večanjem resnosti okvare jeter na splošno povečevala. Po korekciji farmakokinetičnih parametrov izpostavljenosti pirtobrutinibu za nevezano frakcijo ni bilo klinično pomembne razlike v farmakokinetičnih parametrih izpostavljenosti nevezanemu pirtobrutinibu ( $AUC_u$  in  $C_{\max,u}$ ) med preskušanci s katero koli stopnjo okvare jeter in normalnim delovanjem jeter.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetične študije s pirtobrutinibom pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso bile izvedene.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah s ponovljenimi odmerki so pri podganah opazili zmanjšan odziv protiteles, odvisen od celic T (pri 0,69-kratniku izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku 200 mg na podlagi  $AUC$ ), pri psih pa minimalne do blage lezije roženice (pri 0,42-kratniku izpostavljenosti človeka).

## Genotoksičnost/rakotvornost

Pirtobrutinib pri (Amesovem) testu mutagenosti na bakterijah ni bil mutagen. Pirtobrutinib je bil v dveh testih mikronukleusov *in vitro* z uporabo limfocitov iz človeške periferne krvi anevgen. Pirtobrutinib ni imel učinka v testu mikronukleusov *in vivo* na kostnem mozgu podgan v odmerkih do 2.000 mg/kg (enkratni odmerek), kar je približno 11-kratnik (z upoštevanjem vrednosti nevezanega C<sub>max</sub> pri samicah) izpostavljenosti človeka pri 200 mg.

Študij rakotvornosti s pirtobrutinibom niso izvedli.

## Embriotoksičnost/Teratogenost

V študijah razmnoževanja pri živalih je dajanje pirtobrutiniba brejim podganam med organogenezo pripeljalo do zmanjšanje telesne mase plodu, embriofetalne umrljivosti in malformacij plodu pri izpostavljenostih mater odmerku, ki je bil 3,0-kratnik izpostavljenosti priporočenemu odmerku 200 mg pri človeku na podlagi AUC.

## Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije plodnosti s pirtobrutinibom niso bile opravljene. V do 3-mesečnih študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki pirtobrutinib ni imel učinka na moške reproduktivne organe, in sicer pri podganah pri odmerku, ki je bil 0,69-kratnik izpostavljenosti pri človeku ter pri psih pri odmerku, ki je bil 0,42-kratnik priporočenega odmerka 200 mg pri človeku na podlagi AUC. Pirtobrutinib ni imel učinka na ženske reproduktivne organe, in sicer pri podganah pri odmerku, ki je bil 4,0-kratnik izpostavljenosti pri človeku in pri psih pri odmerku, ki je bil 0,42-kratnik izpostavljenosti pri človeku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat  
mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
natrijev karmelozat  
magnezijev stearat  
hidratirani koloidni silicijev dioksid

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid  
triacetin  
indigo karmin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ni relevantno.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Jaypirca 50 mg filmsko obložene tablete

Polivinilkloridni/poliklorotrifluoroetilenski pretisni omoti, zatesnjeni z aluminijasto folijo, v pakiranjih po 28, 30 ali 84 filmsko obloženih tablet.

### Jaypirca 100 mg filmsko obložene tablete

Polivinilkloridni/poliklorotrifluoroetilenski pretisni omoti, zatesnjeni z aluminijasto folijo, v pakiranjih po 28, 30, 56, 60, 84 ali 168 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

## **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Za potrditev učinkovitosti in varnosti pirtobrutiniba pri zdravljenju bolnikov z limfomom plaščnih celic (MCL) je treba poročilo o klinični študiji 3. faze LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321), v kateri se pirtobrutinib primerja z	31. decembra 2026



<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
zaviralcem BTK po izbiri raziskovalca pri predhodno zdravljenih bolnikih z MCL, še ne zdravljenih z zaviralcem BTK, predložiti do	

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLE ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Jaypirca 50 mg filmsko obložene tablete  
pirtobrutinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg pirtobrutiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1738/001 (28 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/002 (30 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/003 (84 filmsko obloženih tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jaypirca 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU  
ALIDVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Jaypirca 50 mg tablete  
pirtobrutinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLE ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Jaypirca 100 mg filmsko obložene tablete  
pirtobrutinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg pirtobrutiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
168 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1738/004 (28 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/005 (30 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/006 (56 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/007 (60 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/008 (84 filmsko obloženih tablet)  
EU/1/23/1738/009 (168 filmsko obloženih tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jaypirca 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Jaypirca 100 mg tablete  
pirtobrutinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Jaypirca 50 mg filmsko obložene tablete Jaypirca 100 mg filmsko obložene tablete pirtobrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Jaypirca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jaypirca
3. Kako jemati zdravilo Jaypirca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jaypirca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Jaypirca in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Jaypirca je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino pirtobrutinib. Spada v razred zdravil, ki jih imenujemo zaviralci Brutonove tirozin kinaze (BTK).

Uporablja se samostojno (v obliki monoterapije) za zdravljenje limfoma plaščnih celic (MCL – mantle cell lymphoma) pri odraslih bolnikih, predhodno zdravljenih z drugim zaviralcem BTK. MCL je agresivni (hitrorastoči) rak vrste belih krvnih celic, imenovanih celice B. Celice B so del imunskega sistema (naravne telesne obrambe). To zdravilo se uporablja ob ponovnem zagonu bolezni (recidivni rak) ali kadar zdravljenje ni delovalo (neodzivni rak).

#### **Kako zdravilo Jaypirca deluje**

Zdravilo Jaypirca pri MCL deluje tako, da zavira BTK, beljakovino v telesu, ki celicam MCL pomaga pri rasti in preživetju. Zdravilo Jaypirca z zaviranjem BTK pomaga uničiti te celice in lahko zmanjša njihovo število, s čimer se lahko upočasni napredovanje rakave bolezni.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jaypirca**

##### **Ne jemljite zdravila Jaypirca**

- če ste alergični na pirtobrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja Jaypirca se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate okužbo ali povečano tveganje za pojav oportunistične okužbe (okužbe, ki se pojavljajo pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom). Zdravnik vam bo morda predpisal zdravila za zdravljenje ali preprečevanje okužb;
- če imate ali ste kadar koli imeli nenavadne podplutbe ali krvavitve ali če prejemate zdravila ali dopolnila, ki bi lahko povečala vaše tveganje za krvavitve. Glejte razdelek »Druga zdravila in zdravilo Jaypirca« spodaj;
- če ste pred kratkim imeli majhno število rdečih krvnih celic (anemija), nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam) ali trombocitov (sestavin, ki pomagajo pri strjevanju krvi);
- če ste pred kratkim prestali ali imate načrtovan kirurški poseg. Zdravnik vam bo morda naročil, da za kratek čas (od 3 do 5 dni) pred posegom in po njem prenehajte jemati zdravilo Jaypirca;
- če imate ali ste kadar koli imeli nereden srčni utrip ali druge težave s srcem in/ali krvnimi žilami, kot so visok krvni tlak, srčni infarkt v anamnezi ali poškodovana srčna zaklopka.

Med zdravljenjem z zdravilom Jaypirca se lahko pojavijo okužbe. Posvetujte se z zdravnikom, če imate povišano telesno temperaturo, mrzlico, oslabelost, zmedenost, bolečine po telesu, kašelj, simptome prehlada ali gripe, ste utrujeni, zasopli oz. težko dihate, vas pri uriniranju boli ali peče. To so lahko znaki okužbe.

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavi nova lezija ali kakršna koli sprememba videza dela kože, saj zdravljenje z zdravilom Jaypirca lahko poveča tveganje za nastanek kožnega raka. Uporabljajte zaščito pred soncem in redno opravljajte kožne preglede.

Med zdravljenjem z zdravilom Jaypirca so redko poročali o neobičajnih vrednostih kemičnih snovi v krvi, ki so posledica hitrega razpadanja rakavih celic, tj. o sindromu tumorske lize (TLS – tumour lysis syndrome). Ta lahko povzroči spremembe delovanja ledvic, nenormalen srčni ritem ali epileptične napade. Zdravnik ali drug usposobljeni zdravstveni delavec bo morda opravil krvne preiskave za preverjanje prisotnosti TLS.

Zdravnik vas bo spremljal glede znakov in simptomov krvavitve (glejte poglavje 4) in po potrebi med zdravljenjem preverjal vašo krvno sliko.

Zdravnik bo morda ves čas zdravljenja spremljal vaš srčni ritem, da bi lahko ugotovil morebitno nenormalno delovanje.

## **Otroci in mladostniki**

Zdravila Jaypirca ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. V tej starostni skupini ga namreč niso preučevali.

## **Druga zdravila in zdravilo Jaypirca**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Jaypirca lahko poveča nagnjenost h krvavitvam. To pomeni, da morate zdravniku povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve. Med taka zdravila spadajo:

- acetilsalicilna kislina (Aspirin) in nesteroidna protivnetna zdravila, kot sta ibuprofen in naproksen,
  - antikoagulant, kot so varfarin, heparin in druga zdravila za zdravljenje ali preprečevanje krvnih strdkov,
  - dopolnila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so ribje olje, vitamin E in laneno seme.
- Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred začetkom jemanja zdravila Jaypirca posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj zdravilo Jaypirca lahko vpliva na delovanje teh zdravil:

- repaglinid, rosiglitazon ali pioglitazon (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni),
- dasabuvir (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C),
- seleksipag (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje vrste visokega krvnega tlaka v pljučih, imenovane arterijska hipertenzija),
- rosuvastatin (statin, vrsta zdravila za zdravljenje povišanih vrednosti holesterola),
- montelukast (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje astme),
- digoksin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje težav s srcem);
- dabigatran eteksilat (antikoagulant, vrsta zdravila, ki se uporablja za preprečevanje krvnih strdkov),
- fenobarbital (barbiturat, vrsta zdravila, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
- mefenitoin, fenitoin in karbamazepin (vrsta zdravila, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
- midazolam (pomirjevalo),
- alfentanil (zdravilo, ki se uporablja za anestezijo),
- takrolimus (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organov in kožnih bolezni),
- rifampicin (antibiotik),
- metotreksat (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje drugih vrst raka ali bolezni imunskega sistema),
- mitoksantron (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje drugih vrst raka).

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Jaypirca ne uporabljajte med nosečnostjo. Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem in še pet tednov po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Če zanosite, nemudoma obvestite zdravnika.

Če ste moški, morate med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Med jemanjem zdravila Jaypirca in še en teden po zadnjem odmerku zdravila Jaypirca ne dojite. Ni znano, ali se zdravilo Jaypirca izloča v materino mleko.

Ni znano, ali zdravilo Jaypirca vpliva na plodnost. Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Jaypirca ima blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Morda se boste po jemanju zdravila Jaypirca počutili utrujene, omotične ali šibke, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Jaypirca vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Jaypirca vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na dnevni odmerek 200 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### 3. Kako jemati zdravilo Jaypirca

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Jaypirca je 200 mg enkrat dnevno.

Če se vam med jemanjem zdravila Jaypirca pojavijo določeni neželeni učinki, vam zdravnik lahko začasno prekine zdravljenje ali zmanjša odmerek.

Zdravilo Jaypirca je treba jemati vsak dan ob približno istem času. Tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Tableto zaužijte celo s kozarcem vode. Da zagotovite prejetje pravilnega odmerka, tablet pred zaužitjem ne žvečite, drobite ali delite.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jaypirca, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jaypirca, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Tablete in to Navodilo za uporabo vzemite s seboj. Mogoče bo potrebno zdravljenje.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Jaypirca**

- Če je od vašega običajnega časa, ko vzamete zdravilo, minilo manj kot 12 ur: izpuščeni odmerek vzemite takoj. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem predvidenem času.
- Če je od vašega običajnega časa, ko vzamete zdravilo, minilo več kot 12 ur: preskočite izpuščeni odmerek. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem predvidenem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Jaypirca, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem predvidenem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Jaypirca, če bruhate. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem predvidenem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj prenehajte jemati zdravilo Jaypirca in pojdite k zdravniku, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:**

- srbeč izbočen izpuščaj, težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla – morda imate alergijsko reakcijo na zdravilo.

**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi kateri koli izmed naslednjih neželenih učinkov:**

- povišana telesna temperatura, mrzlica, oslabeledost ali zmedenost, kašelj, simptomi prehlada ali gripe, zasoplost oz. težko dihanje, bolečine ali pekoč občutek pri uriniranju; to so lahko znaki okužbe. Ti lahko vključujejo pogoste neželene učinke (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), tj. okužbe pljuč (pljučnica), nosu, sinusov ali grla (okužba zgornjih dihal) ali sečil;
- krvavitev, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov. Znaki lahko vključujejo pogoste neželene učinke (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), tj. krvavitve iz nosu in nabiranje krvi pod tkivom (hematom). Drugi znaki krvavitve lahko vključujejo rožnat ali rjav urin, krvavitev v tkivu, ki obdaja oko, črno ali krvavo blato, krvavitev iz dlesni, bruhanje ali izkašljevanje krvi;
- nereden srčni utrip, šibak ali neenakomeren utrip, omotica, zasoplost, nelagodje v prsnem košu; to simptomi težav s srčnim ritmom (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

**Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli izmed naslednjih drugih neželenih učinkov:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- utrujenost (izčrpanost)
- nizka raven nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam; nevtropenija)
- pogosto odvajanje blata ali mehko blato (driska)
- podplutbe
- kontuzije
- siljenje na bruhanje (navzea)
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), kar lahko povzroči utrujenost in bledico
- bolečina v sklepih (artralgija)
- majhno število trombocitov v krvi (celice, ko pomagajo pri strjevanju krvi; trombocitopenija)
- izpuščaji
- bolečine v trebuhu

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- limfocitoza (povečano število limfocitov, vrste belih krvnih celic)
- majhne krvave pike pod kožo (petehije)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Jaypirca**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Jaypirca**

Učinkovina je pirtobrutinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 ali 100 mg pirtobrutiniba.

Druge sestavine zdravila so:

- Jedro tablete: hipromeloza acetat sukcinat; mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2, „Zdravilo Jaypirca vsebuje laktozo“); natrijev karmelozat (glejte poglavje 2, „Zdravilo Jaypirca vsebuje natrij“); magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid.
- Obloga tablete: hipromeloza; titanov dioksid, triacetin; indigo karmin (E132).

### **Izgled zdravila Jaypirca in vsebina pakiranja**

Zdravilo Jaypirca 50 mg je na voljo kot modra filmsko obložena tableta (tableta) v obliki zaobljenega trikotnika z vtisnjanim napisom „Lilly 50“ na eni in „6902“ na drugi strani tablete. Na voljo je v pretisnih omotih z 28, 30 ali 84 filmsko obloženimi tabletami.

Zdravilo Jaypirca 100 mg je na voljo kot modra, okrogla tableta z vtisnjanim napisom „Lilly 100“ na eni in „7026“ na drugi strani tablete. Na voljo je v pretisnih omotih z 28, 30, 56, 60, 84 ali 168 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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.

#### **Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.



Tel.: +34-91 663 50 00

**Francija**

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel.: +385 1 2350 999

**Irska**

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

Tel.: +48 22 440 33 00

**Portugalska**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel.: +353-(0) 1 661 4377

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.

#### **PRILOGA IV**

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

**Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:**

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.