

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Jaypirca 50 mg filmom obložene tablete
Jaypirca 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jaypirca 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg pirtobrutiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 38 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Jaypirca 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg pirtobrutiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 77 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Jaypirca 50 mg filmom obložene tablete

Plava, trokutasta tableta zaobljenih uglova, veličine 9 x 9 mm, s utisnutom oznakom „Lilly 50” na jednoj strani i „6902” na drugoj strani.

Jaypirca 100 mg filmom obložene tablete

Plava, okrugla tableta promjera 10 mm, s utisnutom oznakom „Lilly 100” na jednoj strani i „7026” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jaypirca je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) koji su prethodno bili liječeni inhibitorom Brutonove tirozinske kinaze (BTK).

Jaypirca je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom kroničnom limfocitnom leukemijom (engl. *chronic lymphocytic leukaemia*, KLL) koji su prethodno bili liječeni inhibitorom BTK-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Jaypirca moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u primjeni terapija za rak.

Doziranje

Preporučena doza pirtobrutiniba iznosi 200 mg jedanput na dan.

Ako se u bolesnika jave sljedeći događaji, primjenu lijeka Jaypirca treba privremeno prekinuti dok se oni ne ublaže do 1. stupnja ili početne razine:

- neutropenija 3. stupnja praćena vrućicom i/ili infekcijom
- neutropenija 4. stupnja koja traje ≥ 7 dana
- trombocitopenija 3. stupnja praćena krvarenjem
- trombocitopenija 4. stupnja
- nehematološka toksičnost 3. ili 4. stupnja

Asimptomatska limfocitoza ne smatra se nuspojavom, pa bolesnici kod kojih se ona javi trebaju nastaviti uzimati lijek Jaypirca.

U kliničkim su se ispitivanjima štetni događaji opaženi u ograničenog broja bolesnika zbrinjavali smanjenjem doze (vidjeti dio 5.1).

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako je bolesnik propustio dozu, a prošlo je više od 12 sati, treba mu reći da sljedeću dozu uzme u uobičajeno vrijeme; ne smije uzeti dodatnu dozu. U slučaju povraćanja bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već nastaviti liječenje sljedećom dozom prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu temeljem dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema podataka o primjeni u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Jaypirca u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Jaypirca je namijenjena za peroralnu primjenu.

Tabletu treba progutati cijelu uz čašu vode kako bi se osiguralo postojano djelovanje (bolesnici ne smiju žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja). Tableta se može uzeti s hranom ili bez nje. Bolesnici trebaju uzeti dozu svaki dan u približno isto vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Jaypirca zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće prijavljene infekcije 3. ili višeg stupnja bile su pneumonija, pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19, COVID-19 i sepsa. U bolesnika izloženih povećanom riziku od oportunističkih infekcija treba razmotriti profilaktičku antimikrobnu terapiju. Ovisno o stupnju težine infekcije i o tome je li ona praćena neutropenijom, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Krvarenje

U bolesnika liječenih lijekom Jaypirca zabilježeni su slučajevi krvarenja, praćeni trombocitopenijom ili bez nje, uključujući događaje sa smrtnim ishodom. Opaženi su slučajevi velikog krvarenja 3. ili višeg stupnja, uključujući gastrointestinalno i intrakranijalno krvarenje. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja. Bolesnici koji uzimaju antikoagulacijske ili antitrombocitne lijekove mogu biti izloženi povećanom riziku od krvarenja. Kod istodobne primjene s lijekom Jaypirca treba razmotriti rizike i koristi antikoagulacijske ili antitrombocitne terapije te razmotriti dodatno praćenje zbog moguće pojave znakova krvarenja. Primjena lijeka Jaypirca nije se ispitala u kombinaciji s varfarinom ili drugim antagonistima vitamina K. U slučaju događaja krvarenja 3. ili 4. stupnja možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika privremenog prekida primjene lijeka Jaypirca tijekom 3 – 5 dana prije i nakon kirurškog zahvata, ovisno o vrsti zahvata i riziku od krvarenja.

Citopenije

U bolesnika liječenih lijekom Jaypirca zabilježene su citopenije 3. ili 4. stupnja, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Tijekom liječenja treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku u skladu s medicinskom indikacijom. Ovisno o stupnju težine citopenije, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Fibrilacija/undulacija atrijsa

U bolesnika liječenih lijekom Jaypirca opažene su fibrilacija i undulacija atrijsa, naročito u onih s fibrilacijom atrijsa i/ili više pridruženih kardiovaskularnih bolesti u anamnezi. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma fibrilacije i undulacije atrijsa; kad je to medicinski indicirano, treba napraviti elektrokardiogram. Ovisno o stupnju težine fibrilacije/undulacije atrijsa, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Druge primarne zloćudne bolesti

U bolesnika liječenih lijekom Jaypirca zabilježene su druge primarne zloćudne bolesti, među kojima je najčešći bio nemelanomski rak kože. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave raka kože te im savjetovati da izbjegavaju izlaganje suncu.

Sindrom lize tumora

U bolesnika liječenih lijekom Jaypirca rijetko su zabilježeni slučajevi sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Bolesnici koji prije liječenja imaju veliko tumorsko opterećenje su pod visokim rizikom od TLS-a. U bolesnika treba procijeniti mogući rizik od TLS-a i pomno ih pratiti prema kliničkim indikacijama.

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi i muškaraca

S obzirom na nalaze u životinja i genotoksičnost pirtobrutiniba (vidjeti dio 5.3), pirtobrutinib može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 5 tjedana nakon posljednje doze lijeka Jaypirca. Muškarcima se savjetuje da koriste učinkovitu metodu kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Jaypirca (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dnevnoj dozi od 200 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pirtobrutinib se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku pirtobrutiniba

Inhibitori CYP3A

U kliničkom je ispitivanju snažan inhibitor CYP3A4 itraconazol povisio AUC pirtobrutiniba za 48 %, no nije promijenio njegov $C_{\max}$. To povećanje izloženosti pirtobrutinibu nije klinički značajno. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Jaypirca kod istodobne primjene s inhibitorima CYP3A.

Induktori CYP3A

U kliničkom je ispitivanju snažan induktor CYP3A rifampicin snizio AUC pirtobrutiniba za 71 %, a njegov $C_{\max}$ za 42 %. Premda se ne očekuje da će to smanjenje izloženosti pirtobrutinibu biti klinički značajno, po mogućnosti treba izbjegavati snažne induktore CYP3A (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin).

Istodobna primjena s lijekovima koji su inhibitori protonske pumpe

Kod istodobne primjene inhibitora protonske pumpe omeprazola nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici pirtobrutiniba.

Učinci pirtobrutiniba na farmakokinetiku drugih lijekova (porast plazmatske koncentracije)

Supstrati CYP2C8

Pirtobrutinib je umjeren inhibitor CYP2C8. Pirtobrutinib je povisio AUC repaglinida (supstrata CYP2C8) za 130 %, a njegov $C_{\max}$ za 98 %. Stoga, budući da pirtobrutinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata CYP2C8, preporučuje se oprez kod njegove istodobne primjene sa supstratima CYP2C8 (npr. repaglinidom, dasabuvirom, seleksipagom, roziglitazonom, pioglitazonom i montelukastom).

Supstrati BCRP-a

Pirtobrutinib je umjeren inhibitor BCRP-a. Pirtobrutinib je povisio AUC rosuvastatina (supstrata BCRP-a) za 140 %, a njegov $C_{\max}$ za 146 %. Stoga, budući da pirtobrutinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata BCRP-a, preporučuje se oprez kod njegove istodobne primjene sa supstratima BCRP-a (npr. rosuvastatinom). Ako se istodobna primjena sa supstratima BCRP-a uskog terapijskog indeksa (npr. visokim dozama metotreksata ili mitoksantronom) ne može izbjeći, potrebno je razmotriti strog klinički nadzor.

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Pirtobrutinib je slab inhibitor P-gp-a. Pirtobrutinib je povišio AUC digoksina (supstrata P-gp-a) za 35 %, a njegov $C_{\max}$ za 55 %. Dakle, pirtobrutinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata P-gp-a. Ako se istodobna primjena sa supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa (npr. dabigatraneteksilatom i digoksinom) ne može izbjeći, potrebno je razmotriti strog klinički nadzor.

Supstrati CYP2C19

Pirtobrutinib je slab inhibitor CYP2C19. Pirtobrutinib je povišio AUC omeprazola (supstrata CYP2C19) za 56 %, a njegov $C_{\max}$ za 49 %. Dakle, pirtobrutinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata CYP2C19. Ako se istodobna primjena sa supstratima CYP2C19 uskog terapijskog indeksa (npr. fenobarbitalom i mefenitoinom) ne može izbjeći, potrebno je razmotriti strog klinički nadzor.

Supstrati CYP3A

Pirtobrutinib je slab inhibitor CYP3A. Pirtobrutinib je povišio AUC peroralno primijenjenog midazolama (osjetljivog supstrata CYP3A) za 70 %, a njegov $C_{\max}$ za 58 %. Pirtobrutinib nije imao klinički značajnog učinka na izloženost intravenski primijenjenom midazolamu. Dakle, pirtobrutinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata CYP3A. Ako se istodobna primjena sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanilom, midazolamom, takrolimusom) ne može izbjeći, potrebno je razmotriti strog klinički nadzor.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

S obzirom na nalaze u životinja i genotoksičnost pirtobrutiniba (vidjeti dio 5.3), pirtobrutinib može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 5 tjedana nakon posljednje doze lijeka Jaypirca. Muškarcima se savjetuje da koriste učinkovitu metodu kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Jaypirca (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Jaypirca u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Jaypirca se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pirtobrutinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Jaypirca i još tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Nema podataka o učinku pirtobrutiniba na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jaypirca malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika tijekom liječenja lijekom Jaypirca prijavljeni umor, omaglica i astenija, što treba uzeti u obzir pri ocjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja su: neutropenija (27,7 %), umor (26,2 %), proljev (23,8 %), anemija (20,7 %), osip (18,4 %) i kontuzija (17,8 %).

Najčešće teške (≥ 3 . stupnja) nuspojave su: neutropenija (23,9 %), anemija (11,2 %), trombocitopenija (9,7 %) i pneumonija (9,0 %).

Učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosi 4,2 %, a učestalost smanjenja doze zbog nuspojava 4,8 %.

Najčešće nuspojave (prijavljene u više od 2 bolesnika) koje dovode do smanjenja doze su neutropenija (2,5 %), osip (0,6 %), proljev (0,4 %), umor (0,4 %) i trombocitopenija (0,4 %). Najčešće nuspojave (prijavljene u više od 2 bolesnika) koje dovode do prekida liječenja su neutropenija (1,0 %), anemija (1,0 %), pneumonija (0,9 %), trombocitopenija (0,7 %) i osip (0,4 %).

Ozbiljne nuspojave povezane s lijekom Jaypirca zabilježene su u 19,4 % bolesnika, a najčešće ozbiljne nuspojave (opažene u ≥ 1 % bolesnika) bile su pneumonija (8,0 %), neutropenija (3,2 %), anemija (2,6 %), fibrilacija/undulacija atrijska (1,3 %) i infekcija mokraćnih putova (1,0 %).

Nuspojave sa smrtnim ishodom zabilježene su u 0,4 % bolesnika (3 bolesnika) s pneumonijom, 0,3 % bolesnika (2 bolesnika) s krvarenjem i 0,1 % bolesnika (1 bolesnik) s infekcijom mokraćnih putova.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave povezane s primjenom lijeka Jaypirca u monoterapiji utemeljene na podacima iz kliničkog ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima se temelje na objedinjenim podacima od 690 bolesnika koji su u kliničkom ispitivanju faze 1/2 primali monoterapiju lijekom Jaypirca u početnoj dozi od 200 mg jedanput na dan, koja se nije povećavala, i na podacima bolesnika koji su u ispitivanju faze 3 primali monoterapiju lijekom Jaypirca u dozi od 200 mg jedanput na dan. Bolesnici su primali terapiju za MCL, kroničnu limfocitnu leukemiju/limfom malih stanica (KLL/SLL) i druge oblike ne-Hodgkinova limfoma (NHL). Bolesnici su bili izloženi lijeku Jaypirca tijekom medijana od 12 mjeseci. Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Jaypirca^a

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojava	Kategorija učestalosti (%) (svi stupnjevi)	≥ 3. stupanj ^c (%)
Infekcije i infestacije	pneumonija	vrlo često (13,8)	9,0
	infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često (10,1)	0,1
	infekcija mokraćnih putova	često (9,9)	1,4
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija ^b	vrlo često (27,7)	23,9
	anemija ^b	vrlo često (20,7)	11,2
	trombocitopenija ^b	vrlo često (16,8)	9,7
	limfocitoza ^b	često (6,4)	3,9
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često (12,6)	0,7
Srčani poremećaji	fibrilacija/undulacija atrijska	često (3,8)	1,7
Krvožilni poremećaji	krvarenje ^b	vrlo često (20,3)	2,8
	epistaksa	često (5,2)	0
	hematurija	često (4,5)	0,1
	hematom	često (1,7)	0,1
	konjunktivalno krvarenje	često (1,7)	0,1
	nastanak modrica ^b	vrlo često (19,7)	0,3
	kontuzija	vrlo često (17,8)	0,1
	petehije	često (5,7)	0
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	vrlo često (23,8)	1,0
	mučnina	vrlo često (16,7)	0,4
	bol u abdomenu	vrlo često (10,4)	1,0
Poremećaji jetre i žuči	povišeni jetreni enzimi	nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^b	vrlo često (18,4)	1,2
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgijska	vrlo često (14,6)	1,2
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često (26,2)	1,9
	periferni edem	vrlo često (11,6)	0,3

^a Učestalosti se temelje na izloženosti lijeku Jaypirca u bolesnika sa zloćudnim tumorima B-stanica.

^b Uključuje više pojmova za nuspojave.

^c Stupanj težine utvrđen je na temelju verzije 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ispitivanju faze 1 u kojem su bolesnici primili više doza do 300 mg jedanput na dan nije dosegnuta maksimalna podnošljiva doza. U ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca nije opažena toksičnost

povezana s dozom kod primjene maksimalne jednokratne doze od 900 mg. Nisu utvrđeni znakovi i simptomi predoziranja pirtobrutinibom i nema specifične terapije za predoziranje pirtobrutinibom. U slučaju predoziranja bolesnike treba strogo nadzirati i uvesti odgovarajuće potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EL05

Mehanizam djelovanja

Pirtobrutinib je reverzibilan, nekovalentni inhibitor BTK-a. BTK je protein koji sudjeluje u signalizaciji putem B-staničnih antigenskih receptora i citokinskih receptora. U B-stanicama signalizacija putem BTK-a aktivira putove neophodne za proliferaciju, migraciju, kemotaksiju i adheziju B-stanica. Pirtobrutinib se vezuje i za divlji tip BTK-a i za BTK koji nosi mutacije C481, inhibirajući tako kinaznu aktivnost BTK-a.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Učinak jednokratne doze od 900 mg pirtobrutiniba na korigirani QT (QTc) interval ocjenjivao se u ispitivanju provedenom u 30 zdravih ispitanika u kojem su se koristili placebo i pozitivne kontrole. Odabranom dozom postižu se koncentracije približno dvostruko veće od onih koje se bilježe u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene preporučene doze od 200 mg jedanput na dan. Pirtobrutinib nije imao klinički značajnog učinka na promjenu QT intervala korigiranog za srčanu frekvenciju prema Fridericijinoj formuli (QTcF) (tj. > 10 ms) te nije opažena povezanost između izloženosti pirtobrutinibu i promjene QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Limfom plaštenih stanica

Djelotvornost lijeka Jaypirca u odraslih bolesnika s MCL-om ocjenjivala se u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze 1/2 sa samo jednom skupinom: ispitivanju 18001 (BRUIN). To se ispitivanje sastojalo od dva dijela: ispitivanja faze 1 s postupnim povećavanjem doze, u kojem se istraživao raspon doza za monoterapiju pirtobrutinibom od 25 mg do 300 mg jedanput na dan, te ispitivanja faze 2 s proširenjem raspona doze lijeka. Primarni cilj faze 1 bio je odrediti preporučenu dozu pirtobrutiniba za fazu 2, za koju je utvrđeno da iznosi 200 mg jedanput na dan, dok maksimalna podnošljiva doza nije utvrđena. Primarni cilj faze 2 bio je ocijeniti protutumorsku aktivnost pirtobrutiniba na temelju stope ukupnog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva. Bolesnici su uzimali lijek Jaypirca peroralno jedanput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

U ispitivanje 18001 bila su uključena i u sklopu ispitivanja liječena ukupno 164 bolesnika s dijagnozom MCL-a, a skup podataka za primarnu analizu (engl. *primary analysis set*, PAS) radi ocjene djelotvornosti činilo je prvih 90 uključenih bolesnika s MCL-om bez potvrđene zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava (SZS) i prethodno liječenih inhibitorom BTK-a, koji su primili jednu ili više doza lijeka Jaypirca i imali najmanje 1 mjesto bolesti pogodno za radiografsku ocjenu. Medijan dobi iznosio je 70 godina (raspon: 46 – 87 godina), 80 % bolesnika bili su muškarci, 84,4 % bijelci, 67,8 % bolesnika imalo je funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0, a njih 31,1 % funkcionalni ECOG status 1. Bolesnici su prethodno primili medijan od 3 linije liječenja (raspon: 1 – 8), a razlog za prekid posljednje terapije inhibitorom BTK-a bila je progresija bolesti u 81,1 % bolesnika i nepodnošenje lijeka u 13,3 % bolesnika. 95,6 % bolesnika prethodno je primalo protutijelo na CD20, njih 87,8 % kemoterapiju, 18,9 % bolesnika podvrgnuto je autolognom presađivanju matičnih stanica, a njih 4,4 % alogenom presađivanju matičnih stanica, 15,6 % bolesnika prethodno je primalo inhibitor BCL2, a njih 4,4 % terapiju modificiranim T-stanicama s kimeričkim

antigenским receptorom (engl. *chimeric antigen receptor-modified T-cells*, CAR-T). Kod 38,9 % bolesnika bolest se proširila izvan limfnih čvorova, a njih 26,7 % imalo je tumorsku masu ≥ 5 cm. Rezultat pojednostavljenog međunarodnog prognostičkog indeksa za MCL (engl. *simplified MCL International Prognostic Index*, sMIPI) bio je nizak u 22,2 % bolesnika, srednji u njih 55,6 %, a visok u njih 22,2 %.

Među 164 bolesnika s MCL-om uključena u ispitivanje 18001, doza lijeka smanjena je u 9 bolesnika, uključujući 6 bolesnika s odgovorom koji su uspjeli nastaviti liječenje i održati dugotrajan odgovor nakon smanjenja doze na 150 mg jedanput na dan (3), 100 mg jedanput na dan (2) odnosno 50 mg jedanput na dan (1).

Djelotvornost lijeka Jaypirca temeljila se na odgovoru na liječenje procijenjenom na temelju Luganskih kriterija za maligni limfom iz 2014. godine. Rezultati za djelotvornost u bolesnika koji su prethodno primili najmanje jedan inhibitor BTK-a, a koji su činili PAS populaciju, sažeto su prikazani u Tablici 2. Od 90 bolesnika iz PAS populacije, njih 79 primilo je najmanje 1 dozu od 200 mg jedanput na dan. Od tih 79 bolesnika, njih 77 započelo je liječenje dozom od 200 mg jedanput na dan, jednom je doza povećana s niže doze, a jednom smanjena s više doze. Medijan trajanja liječenja iznosio je 5,24 mjeseca (raspon: 0,2 – 39,6 mjeseci). Kod 51 bolesnika s odgovorom medijan vremena do postizanja odgovora iznosio je 1,84 mjeseca (raspon: 1,0 – 7,5 mjeseci).

Premda analize podskupina predstavljaju ograničen broj bolesnika, klinički značajni rezultati djelotvornosti opaženi su u važnim podskupinama, uključujući bolesnike koji su prethodnu terapiju inhibitorom BTK-a prekinuli zbog nepodnošenja ili progresije bolesti, te neovisno o broju i vrsti prethodnih terapija.

Tablica 2: Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s MCL-om iz ispitivanja 18001 koji su prethodno primili najmanje jedan inhibitor BTK-a

	Pirtobrutinib N = 90
Stopa objektivnog odgovora (potpun odgovor + djelomičan odgovor)	
Stopa – postotak (95 % CI)	56,7 (45,8; 67,1)
Potpun odgovor – postotak	18,9
Djelomičan odgovor – postotak	37,8
Trajanje odgovora	
Medijan - mjeseci (95 % CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

Završni datum prikupljanja podataka: 29. srpnja 2022. Trajanje odgovora pratilo se tijekom medijana od 12,68 mjeseci.

Kronična limfocitna leukemija

Djelotvornost lijeka Jaypirca u bolesnika s KLL-om prethodno liječenih inhibitorom BTK-a ocjenjivala se u randomiziranom, multicentričnom, međunarodnom, otvorenom, aktivno kontroliranom ispitivanju (BRUIN CLL-321, ispitivanje 20020). U ispitivanje je bilo uključeno 238 bolesnika s KLL-om/SLL-om koji su prethodno primali inhibitor BTK-a. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Jaypirca u dozi od 200 mg primijenjenoj peroralno jedanput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, ili jedne od sljedećih terapija po izboru ispitivača:

- idelalisib plus rituksimab (IR): idelalisib u dozi od 150 mg peroralno dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti u kombinaciji s 8 infuzija rituksimaba (375 mg/m^2 intravenski 1. dana 1. ciklusa, zatim 500 mg/m^2 svaka 2 tjedna za sljedeće 4 doze, a zatim svaka 4 tjedna za sljedeće 3 doze). Jedan ciklus trajao je 28 dana.
- bendamustin plus rituksimab (BR): bendamustin u dozi od 70 mg/m^2 intravenski (1. i 2. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) u kombinaciji s rituksimabom (375 mg/m^2 intravenski 1. dana 1. ciklusa, a zatim 500 mg/m^2 1. dana svakog sljedećeg ciklusa) tijekom do 6 ciklusa.

Randomizacija je bila stratificirana prema statusu delecije 17p (da/ne) i prethodnoj primjeni venetoklaksa (da/ne). Od ukupno 238 bolesnika, njih 119 primalo je monoterapiju lijekom Jaypirca, 82 bolesnika primala su IR, a njih 37 primalo je BR. Nakon potvrđene progresije bolesti, bolesnici randomizirani za protokol IR ili BR mogli su prijeći na monoterapiju lijekom Jaypirca. Početne značajke bile su slične u svim liječenim skupinama. Sveukupno je medijan dobi iznosio 67 godina (raspon: 42 do 90 godina), 70 % bolesnika bilo je muškog spola, a njih 81 % bili su bijelci. Na početku ispitivanja funkcionalni ECOG status iznosio je 0 ili 1 u 93 % bolesnika, a 44 % bolesnika imalo je bolest stadija III ili IV prema Rai klasifikaciji. Među bolesnicima za koje su bili dostupni rezultati centralnog testiranja, njih 57 % (101 od 176 bolesnika) imalo je deleciju 17p i/ili mutaciju gena TP53, 86 % (164 od 190 bolesnika) imalo je nemutiran gen IGHV, a njih 65 % (97 od 149 bolesnika) imalo je složen kariotip.

Bolesnici su prethodno primili medijan od 3 linije liječenja (raspon: 1 do 13), pri čemu je njih 57 % primilo najmanje 3 prethodne terapije, a 51 % prethodno je liječeno inhibitorom BCL2. Najčešći prethodno primijenjeni inhibitori BTK-a bili su ibrutinib (87 %), akalabrutinib (16 %) i zanubrutinib (7 %). 70 % bolesnika prekinulo je liječenje posljednjim inhibitorom BTK-a zbog refraktornosti ili progresije bolesti, 15 % zbog toksičnosti, a 15 % zbog drugih razloga.

Djelotvornost se temeljila na preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) uz monoterapiju pirtobrutinibom u odnosu na terapiju po izboru ispitivača, prema procjeni nezavisnog povjerenstva za procjenu. Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda u unaprijed specificiranom trenutku završne analize PFS-a prema procjeni nezavisnog povjerenstva za procjenu (završni datum prikupljanja podataka: 29. kolovoza 2023.). U analizi ažuriranih podataka (završni datum prikupljanja podataka: 29. kolovoza 2024.) s medijanom praćenja od 19,4 mjeseca (raspon: 0,03 do 33,3 mjeseca) za pirtobrutinib odnosno 17,7 mjeseci (raspon: 0,03 do 27,9 mjeseci) za terapiju po izboru ispitivača opaženo je poboljšanje PFS-a prema procjeni nezavisnog povjerenstva za ocjenu uz pirtobrutinib u odnosu na terapiju po izboru ispitivača, što je bilo u skladu s rezultatima primarne analize. Klinički značajni rezultati djelotvornosti u korist pirtobrutiniba opaženi su u važnim podskupinama, uključujući bolesnike koji su prekinuli prethodno liječenje inhibitorom BTK-a zbog nepodnošenja ili progresije bolesti, te neovisno o broju i vrsti prethodnih terapija. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 3. Kaplan-Meierova krivulja za PFS prikazana je na Slici 1.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti prema procjeni nezavisnog povjerenstva za ocjenu u bolesnika s KLL-om koji su prethodno primali inhibitor BTK-a – ITT populacija (ispitivanje 20020)

	pirtobrutinib 200 mg jedanput na dan (N = 119)	idelalisib plus rituksimab ili bendamustin plus rituksimab prema izboru ispitivača (N = 119)
Preživljenje bez progresije bolesti^a		
Broj događaja, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Progresija bolesti	60 (50 %)	66 (55 %)
Smrt	14 (12 %)	13 (11 %)
Medijan PFS-a (95 % CI), mjeseci ^b	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (95 % CI) ^c	0,54 (0,39; 0,75)	
P-vrijednost ^d	0,0002	

CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda.

Završni datum prikupljanja podataka: 29. kolovoza 2024.

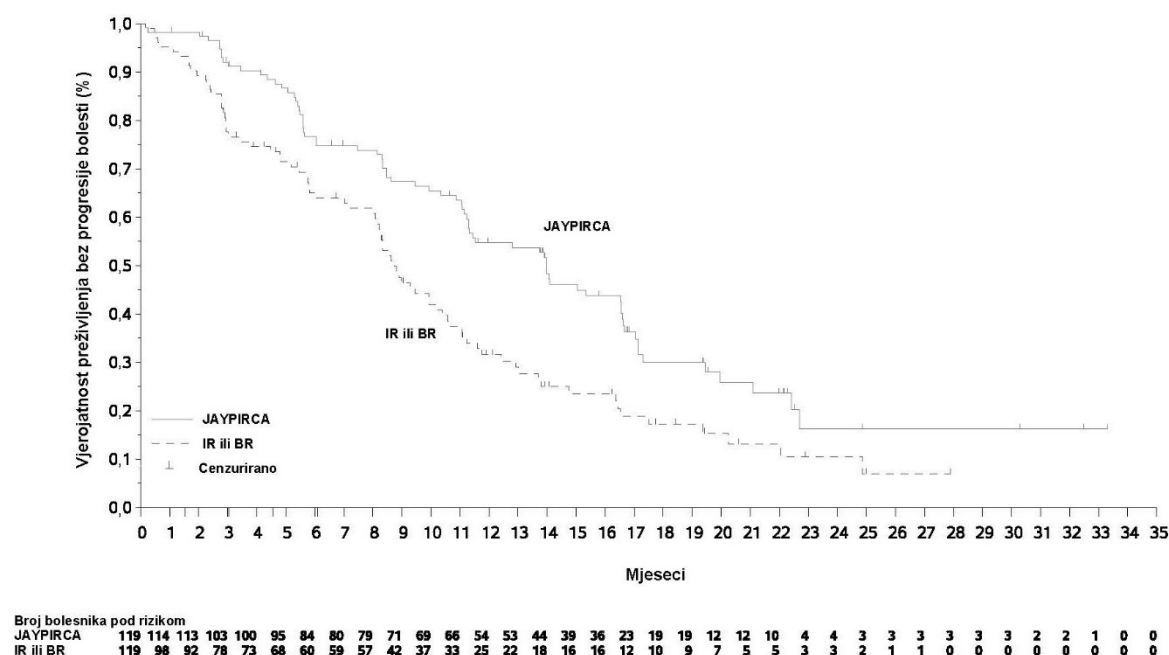
^a Djelotvornost se ocjenjivala na temelju smjernica Međunarodne radne skupine za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, iwCCL) iz 2018. godine.

^b Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru.

^c Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^d 2-strana nominalna p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za PFS prema procjeni nezavisnog povjerenstva za ocjenu u bolesnika s KLL-om koji su prethodno primali inhibitor BTK-a u ispitivanju 20020



Uz medijan praćenja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) od 20,4 mjeseca za pirtobrutinib odnosno 19,2 mjeseca za terapiju po izboru ispitivača, smrtni ishod zabilježen je u 38 bolesnika (32,0 %) u skupini liječenoj pirtobrutinibom odnosno 32 bolesnika (27,0 %) u skupini liječenoj terapijom po izboru ispitivača. Medijan OS-a iznosio je 29,7 mjeseci (95 % CI: 27,1; ne može se procijeniti) u skupini liječenoj pirtobrutinibom, dok u skupini liječenoj terapijom po izboru ispitivača nije dosegnut. HR je iznosio 1,090 (95% CI: 0,679; 1,749; $p = 0,7202$). Na analizu OS-a moglo je utjecati 50 od 119 bolesnika koji su prešli s terapije po izboru ispitivača na liječenje pirtobrutinibom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Jaypirca u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje zloćudnih bolesti zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pirtobrutiniba opisana je u zdravih ispitanika i bolesnika s rakom. Doze su se kretale u rasponu od 25 mg do 300 mg jedanput na dan (0,125 – 1,5 puta preporučena doza od 200 mg jedanput na dan), pa sve do jednokratnih doza od 900 mg. Povećanje plazmatske izloženosti lijeku bilo je približno proporcionalno dozi. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 5 dana kod primjene jedanput na dan, a u bolesnika s rakom srednja vrijednost [koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*, CV %)] omjera akumulacije nakon primjene doze od 200 mg jedanput na dan iznosila je 1,63 (26,7 %) na temelju AUC-a. Promjene u farmakokinetici pirtobrutiniba pripisivale su se trima faktorima povezanim s bolesnikom: tjelesnoj težini, razini albumina u serumu i apsolutnoj vrijednosti

procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Predviđa se da će povećanje tjelesne težine sa 70 kg na 120 kg povećati klirens pirtobrutiniba za 24 %; predviđa se da će smanjenje apsolutnog eGFR-a s 90 mL/min na 30 mL/min smanjiti klirens pirtobrutiniba za 16 %; te da će smanjenje serumskog albumina s 40 g/L na 30 g/L povećati klirens pirtobrutiniba za 21 %. Samo ti faktori vjerojatno neće u značajnoj mjeri promijeniti farmakokinetiku pirtobrutiniba, pa se ne preporučuje prilagođavati dozu.

Kod primjene preporučene doze od 200 mg jedanput na dan u bolesnika s rakom srednja vrijednost (CV %) AUC-a i $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 92 600 h*ng/ml (39 %) odnosno 6500 ng/ml (25 %).

Pri preporučenoj dozi pirtobrutinib postiže farmakokinetičku izloženost koja može premašiti vrijednost IC_{96} za BTK pri najnižim razinama i tako omogućiti toničku inhibiciju ciljnog BTK-a tijekom cijelog intervala primjene jedanput na dan, neovisno o intrinzičnoj stopi obnavljanja BTK-a.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost pirtobrutiniba nakon jednokratne peroralne doze od 200 mg iznosi 85,5 % u zdravih ispitanika. Medijan vremena do postizanja vršne plazmatske koncentracije ($t_{\max}$) iznosi približno 2 sata i u bolesnika s rakom i u zdravih ispitanika. Apsorpcija ne ovisi o pH vrijednosti.

Učinak hrane

U zdravih je ispitanika visokokaloričan obrok s velikim udjelom masti smanjio $C_{\max}$ pirtobrutiniba za 23 % i odgodio $t_{\max}$ za 1 sat. Nije opažen utjecaj na AUC pirtobrutiniba. Pirtobrutinib se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog središnjeg volumena distribucije pirtobrutiniba iznosi 34,2 l u bolesnika s rakom. Vezivanje za proteine u plazmi iznosi 96 % i ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu od 0,5 do 50 μ M. U plazmi zdravih ispitanika i ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vezivanje lijeka za proteine u plazmi iznosilo je 96 %. Srednja vrijednost omjera lijeka u krvi i plazmi iznosi 0,79.

Biotransformacija

Pirtobrutinib se prvenstveno izlučuje metabolizmom u jetri. Pirtobrutinib se metabolizira u nekoliko neaktivnih metabolita posredstvom CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9. Modulacija CYP3A nije imala klinički značajan utjecaj na izloženost pirtobrutinibu.

Pirtobrutinib inhibira CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4 *in vitro* te minimalno inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ili CYP2D6 pri koncentraciji od 60 μ M. Pirtobrutinib *in vitro* inducira CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 i CYP2B6.

Pirtobrutinib minimalno inhibira UGT1A1 *in vitro*, uz vrijednost IC_{50} od 18 μ M.

Istodobna primjena sa supstratima/inhibitorima prijenosnika

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je pirtobrutinib supstrat P-gp-a i BCRP-a.

Pirtobrutinib je inhibitor P-gp-a i BCRP-a *in vitro*. U kliničkim je ispitivanjima pirtobrutinib utjecao na farmakokinetiku supstrata P-gp-a digoksina i supstrata BCRP-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Srednja vrijednost prividnog klirensa pirtobrutiniba iznosi 2,05 l/h, uz efektivan poluvijek od približno 19,9 sati. Nakon primjene jedne doze od 200 mg radioaktivno obilježenog pirtobrutiniba u zdravih

ispitanika 37 % doze pronađeno je u fecesu (18 % u neizmijenjenom obliku), a 57 % u mokraći (10 % u neizmijenjenom obliku).

Posebne populacije

Dob, spol, rasa i tjelesna težina

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u bolesnika s rakom, dob (u rasponu od 22 do 95 godina), rasa, spol i tjelesna težina (u rasponu od 35,7 do 152 kg) nisu imali klinički značajnog utjecaja na izloženost pirtobrutinibu.

Oštećenje bubrežne funkcije

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u bolesnika s rakom klirens pirtobrutiniba bio je 16 – 27 % manji u bolesnika s blagim (eGFR od 60 do < 90 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR od 30 do < 60 ml/min) nego u onih s normalnom bubrežnom funkcijom, pa tako u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije očekivani AUC iznosi 94 100 ng*h/ml, a C_{max} 6680 ng/ml (16 – 19 % više nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom), dok u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije očekivani AUC iznosi 108 000 ng*h/ml, a C_{max} 7360 ng/ml (28 – 36 % više nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom).

U kliničkom farmakološkom ispitivanju provedenom u inače zdravih dobrovoljaca prividni klirens bio je 35 % manji u 4 sudionika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR od 15 do < 30 ml/min) u odnosu na 8 sudionika s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR $\geq$ 90 ml/min), pa je tako AUC_{0-inf} iznosio 115 000 ng*h/ml, a C_{max} 2980 ng/ml (62 % više odnosno 7 % manje nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom).

Lijek se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici pirtobrutiniba kod različitih stupnjeva oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B i C ili bilo koja vrijednost ukupnog bilirubina i AST-a). U posebnom ispitivanju provedenom u osoba s oštećenjem jetrene funkcije srednje vrijednosti AUC-a i C_{max} pirtobrutiniba bile su slične u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) i onih s normalnom jetrenom funkcijom. U ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) AUC je bio 15 % niži nego u onih s normalnom jetrenom funkcijom, dok je C_{max} bio sličan. U ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) AUC pirtobrutiniba bio je 21 % niži, a srednja vrijednost C_{max} 24 % niža nego u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Udio nevezanog pirtobrutiniba (engl. *fraction unbound*, f_u) u ispitanika načelno se povećavao s porastom težine oštećenja jetrene funkcije. Stoga nakon korekcije parametara farmakokinetičke izloženosti pirtobrutinibu za f_u nije opažena klinički značajna razlika u parametrima farmakokinetičke izloženosti nevezanom pirtobrutinibu (AUC_u i $C_{max,u}$) između ispitanika s bilo kojim stupnjem oštećenja jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pirtobrutiniba nije se ispitivala u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljenih doza opaženi su smanjen odgovor protutijela ovisan o T-stanicama u štakora (pri izloženosti koja je iznosila 0,69 puta one koja se postiže primjenom preporučene doze od 200 mg u ljudi na temelju AUC-a) te minimalne do blage lezije rožnice u pasa (pri izloženosti koja je iznosila 0,42 puta one koja se postiže u ljudi). Blaga do umjerena vaskularna nekroza i vaskularna/perivaskularna upala u velikim plućnim krvnim žilama uočene su samo u štakora. Ti su se učinci javili pri klinički relevantnim razinama izloženosti.

Genotoksičnost/kancerogenost

Pirtobrutinib se nije pokazao mutagenim u bakterijskom testu mutagenosti (Amesovu testu). Pirtobrutinib se pokazao aneugenim u dvama mikronukleusnim testovima *in vitro* na limfocitima iz periferne krvi ljudi. Pirtobrutinib nije imao nikakvog učinka u mikronukleusnom testu *in vivo* na koštanoj srži štakora pri dozama do 2000 mg/kg (jednokratno), kojima se postiže izloženost približno 11 puta veća (uzimajući u obzir C_{max} nevezanog lijeka u ženki) od one koja se postiže primjenom doze od 200 mg u ljudi.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti pirtobrutiniba.

Embriotoksičnost/teratogenost

U ispitivanjima utjecaja na reprodukciju u životinja primjena pirtobrutiniba u skotnih ženki štakora tijekom organogeneze uzrokovala je smanjenu tjelesnu težinu ploda, smrt zametka i ploda te malformacije ploda pri razinama izloženosti za majku koje su bile 3,0 puta veće od onih koje se postižu primjenom preporučene doze od 200 mg u ljudi na temelju AUC-a.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja učinka pirtobrutiniba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 3 mjeseca pirtobrutinib nije utjecao na reproduktivne organe mužjaka štakora i pasa pri izloženosti koja je iznosila 0,69 odnosno 0,42 puta one koja se postiže primjenom preporučene doze od 200 mg u ljudi na temelju AUC-a. Pirtobrutinib nije utjecao na reproduktivne organe ženki štakora i pasa pri izloženosti koja je iznosila 4,0 odnosno 0,42 puta one koja se postiže u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromelozaacetatsukcinat
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani

Film ovojnice

hipromeloza
titanijev dioksid
triacetin
indigo karmin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jaypirca 50 mg filmom obložene tablete

Blisteri od poli(vinilklorida)/poli(klorotrifluoroetilena) zatvoreni aluminijskom folijom, u pakiranjima koja sadrže 28, 30 ili 84 filmom obložene tablete.

Jaypirca 100 mg filmom obložene tablete

Blisteri od poli(vinilklorida)/poli(klorotrifluoroetilena) zatvoreni aluminijskom folijom, u pakiranjima koja sadrže 28, 30, 56, 60, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2023.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. rujna 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost pirtobrutiniba u liječenju bolesnika s limfomom plaštenih stanica (MCL), potrebno je dostaviti izvješće o kliničkom ispitivanju faze 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) u kojem se pirtobrutinib uspoređuje s inhibitorom BTK-a prema odabiru ispitivača u prethodno liječenih bolesnika s MCL-om koji nisu primali inhibitor BTK-a.	31. prosinca 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Jaypirca 50 mg filmom obložene tablete
pirtobrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg pirtobrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je propisno zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/23/1738/001 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/23/1738/002 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/23/1738/003 (84 filmom obložene tablete)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Jaypirca 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 mg

1. NAZIV LIJEKA

Jaypirca 50 mg tablete
pirtobrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Jaypirca 100 mg filmom obložene tablete
pirtobrutinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg pirtobrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je propisno zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1738/004 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/23/1738/005 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/23/1738/006 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/23/1738/007 (60 filmom obloženih tableta)
EU/1/23/1738/008 (84 filmom obložene tablete)
EU/1/23/1738/009 (168 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jaypirca 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Jaypirca 100 mg tablete
pirtobrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Jaypirca 50 mg filmom obložene tablete Jaypirca 100 mg filmom obložene tablete pirtobrutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Jaypirca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Jaypirca
3. Kako uzimati lijek Jaypirca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Jaypirca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jaypirca i za što se koristi

Jaypirca je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar pirtobrutinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori Brutonove tirozinske kinaze (BTK).

Koristi se samostalno (kao monoterapija) za liječenje sljedećih vrsta raka krvi u odraslih bolesnika koji su prethodno primali neki drugi inhibitor BTK-a:

- limfom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL). MCL je agresivan (brzorastući) oblik raka jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu B-stanice. B-stanice dio su imunskog sustava (prirodnog obrambenog mehanizma tijela). Ovaj se lijek primjenjuje u slučajevima kad se rak ponovno pojavio (relaps bolesti) ili kad liječenje nije bilo uspješno (refraktorna bolest).
- kronična limfocitna leukemija (KLL): vrsta raka koji zahvaća bijele krvne stanice koje se zovu limfociti. Ovaj se lijek primjenjuje u slučajevima kad se rak ponovno pojavio (relaps bolesti) ili kad liječenje nije bilo uspješno (refraktorna bolest).

Kako Jaypirca djeluje

Jaypirca djeluje tako da blokira BTK, protein u tijelu koji pridonosi rastu i preživljenju stanica MCL-a i KLL-a. Blokiranjem BTK-a Jaypirca pomaže uništiti te stanice i može smanjiti njihov broj, čime može usporiti daljnje pogoršanje raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Jaypirca

Nemojte uzimati lijek Jaypirca

- ako ste alergični na pirtobrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Jaypirca:

- ako imate infekciju ili ste izloženi povećanom riziku od razvoja oportunističkih infekcija (infekcije koje se javljaju u bolesnika s oslabljenim imunim sustavom). Liječnik će Vam možda dati lijekove za liječenje ili sprječavanje infekcija.
- ako trenutno imate ili ste ikad imali neuobičajene modrice ili krvarenje ili ako uzimate bilo koje lijekove ili dodatke prehrani koji bi mogli povećati rizik od krvarenja. Pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Jaypirca“ u nastavku.
- ako ste nedavno imali nizak broj crvenih krvnih stanica (anemiju), neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija) ili krvnih pločica (koje pomažu pri zgrušavanju krvi).
- ako ste nedavno imali ili uskoro planirate bilo kakav kirurški zahvat. Liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati lijek Jaypirca tijekom kratkog razdoblja (3 – 5 dana) prije i nakon kirurškog zahvata.
- ako trenutno imate ili ste ikad imali nepravilne otkucaje srca ili druge srčane i/ili krvožilne tegobe, kao što su visok krvni tlak, srčani udar ili oštećenje srčanih zalistaka.

Tijekom liječenja lijekom Jaypirca može doći do razvoja infekcija. Obavijestite liječnika ako primijetite vrućicu, zimicu, slabost, smetenost, bolove u tijelu, kašalj, simptome prehlade ili gripe, umor, nedostatak zraka, bol ili žarenje pri mokrenju. To bi mogli biti znakovi infekcije.

Obratite se liječniku ako primijetite novonastalo oštećenje ili promjenu izgleda nekog dijela kože jer liječenje lijekom Jaypirca može povećati rizik od razvoja raka kože. Koristite sredstva za zaštitu od sunca i redovito pregledavajte kožu.

Neobične razine kemikalija u krvi uzrokovane brzom razgradnjom stanica raka, stanje poznato kao sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS), rijetko je zabilježeno tijekom liječenja lijekom Jaypirca. To može dovesti do promjena u funkciji bubrega, abnormalnog otkucaja srca ili napadaja. Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik može Vam napraviti krvne pretrage kako bi provjerio pristupnost TLS-a.

Liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja (pogledajte dio 4.) te će Vam po potrebi kontrolirati broj krvnih stanica tijekom liječenja.

Liječnik će Vam možda pratiti i srčani ritam zbog mogućih nepravilnosti tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

Jaypirca se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se nije ispitivala u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Jaypirca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Jaypirca Vas može učiniti podložnijima krvarenju. To znači da morate obavijestiti liječnika ako uzimate druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja. To uključuje lijekove kao što su:

- acetilsalicilatna kiselina (aspirin) i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) kao što su ibuprofen i naproksen
- antikoagulansi kao što su varfarin, heparin i drugi lijekovi za liječenje ili sprječavanje krvnih ugrušaka
- dodaci prehrani koji mogu povećati rizik od krvarenja kao što su riblje ulje, vitamin E ili sjemenke lana

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete lijek Jaypirca.

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer Jaypirca može utjecati na njihovo djelovanje:

- repaglinid, rosiglitazon ili pioglitazon (koji se koriste za liječenje šećerne bolesti)
- dasabuvir (koji se koristi za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- seleksipag (koji se koristi za liječenje jednog oblika visokog krvnog tlaka u plućima koji se zove plućna arterijska hipertenzija)
- rosuvastatin (jedna vrsta statina, lijeka za liječenje visokih razina kolesterola)
- montelukast (koji se koristi za liječenje astme)
- digoksin (koji se koristi za liječenje srčanih poremećaja)
- dabigatraneteksilat (jedna vrsta antikoagulansa, lijeka koji se koristi za sprječavanje krvnih ugrušaka)
- fenobarbital (jedna vrsta barbiturata, lijeka koji se koristi za liječenje napadaja)
- mefenitoin, fenitoin i karbamazepin (različite vrste lijekova koji se koriste za liječenje napadaja)
- midazolam (sedativ)
- alfentanil (koji se koristi za anesteziju)
- takrolimus (koji se koristi za sprječavanje odbacivanja organa i liječenje kožnih bolesti)
- rifampicin (antibiotik)
- metotreksat (koji se koristi za liječenje drugih vrsta raka ili poremećaja imunosnog sustava)
- mitoksantron (koji se koristi za liječenje drugih vrsta raka)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek Jaypirca tijekom trudnoće. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 5 tjedana nakon posljednje doze lijeka Jaypirca. Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite.

Ako ste muškarac, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Jaypirca.

Nemojte dojit i tijekom liječenja i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Jaypirca. Nije poznato izlučuje li se Jaypirca u majčino mlijeko.

Nije poznato utječe li Jaypirca na plodnost. Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako planirate imati dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Jaypirca ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon uzimanja lijeka Jaypirca mogu se javiti umor, omaglica ili slabost, koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Jaypirca sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Jaypirca sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dnevnoj dozi od 200 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Jaypirca

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Jaypirca iznosi 200 mg jedanput na dan.

Ako se tijekom liječenja lijekom Jaypirca pojave određene nuspojave, liječnik će Vam možda privremeno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu lijeka.

Lijek Jaypirca treba uzimati svaki dan u približno isto vrijeme. Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje. Tabletu progutajte cijelu, s čašom vode. Kako biste bili sigurni da ste primili točnu dozu lijeka, nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

Ako uzmete više lijeka Jaypirca nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Jaypirca nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite tablete i ovu uputu sa sobom. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Jaypirca

- Ako je prošlo manje od 12 sati od vremena kad obično uzimate lijek: odmah uzmite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite sutradan u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 12 sati od vremena kad obično uzimate lijek: preskočite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite sutradan u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Jaypirca da biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- U slučaju povraćanja nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Jaypirca da biste nadoknadili dozu koju ste povratili. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati lijek Jaypirca i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- izdignut osip koji svrbi, otežano disanje, oticanje lica, usana, jezika ili grla – možda imate alergijsku reakciju na lijek

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- vrućicu, zimicu, slabost ili smetenost, kašalj, simptome prehlade ili gripe, nedostatak zraka, bol ili žarenje pri mokrenju. To bi mogli biti znakovi infekcije, koji mogu uključivati vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) kao što su infekcija pluća (upala pluća), nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjih dišnih putova) ili infekcija mokraćnih putova (može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- krvarenje, koje se može javiti u više od 1 na 10 osoba. Znakovi mogu uključivati česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) kao što su krvarenje iz nosa, nakupljanje krvi ispod tkiva (hematom) i krvarenje u tkivu koje obavija oko. Drugi znakovi krvarenja mogu uključivati ružičastu ili smeđu mokraću, crne ili krvave stolice, krvarenje iz desni, povraćanje ili iskašljavanje krvi.
- nepravilne otkucaje srca, slab ili neujednačen puls, ošamućenost, nedostatak zraka, nelagodu u prsnoj koži. To mogu biti simptomi poremećaja srčanog ritma (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- umor

- niske razine neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; neutropenija)
- česte ili meke stolice (proljev)
- nastanak modrica
- podljevi
- mučnina
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor i bljedilo kože
- bol u zglobovima (artralgija)
- nizak broj krvnih pločica (stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi; trombocitopenija)
- osip
- bol u trbuhu (abdomenu)
- oticanje šaka, zglobova ili stopala
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- limfocitoza (povećan broj limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica, u krvi)
- sićušne potkožne točkice krvi (petehije)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišene razine jetrenih enzima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Jaypirca

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jaypirca sadrži

Djelatna tvar je pirtobrutinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 ili 100 mg pirtobrutiniba.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: hipromelozaacetatsukcinat, mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Jaypirca sadrži laktozu” u dijelu 2.), umrežena karmelozanatrij (pogledajte odlomak „Jaypirca sadrži natrij” u dijelu 2.), magnezijev stearat, hidratizirani koloidni silicijev dioksid.
- Film ovojnica tablete: hipromeloza, titanijev dioksid, triacetin, indigo karmin (E132).

Kako Jaypirca izgleda i sadržaj pakiranja

Jaypirca 50 mg plava je trokutasta filmom obložena tableta (tableta) zaobljenih uglova, s utisnutom oznakom „Lilly 50” na jednoj strani i „6902” na drugoj strani. Dostupna je u blister pakiranjima koja sadrže 28, 30 ili 84 filmom obložene tablete.

Jaypirca 100 mg plava je okrugla tableta, s utisnutom oznakom „Lilly 100” na jednoj strani i „7026” na drugoj strani. Dostupna je u blister pakiranjima koja sadrže 28, 30, 56, 60, 84 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za pirtobrutinib, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o pirtobrutinibu dostupne iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge* (od kojih je jedan slučaj imao više pozitivnih *rechallenge-a*), PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između pirtobrutiniba i povišene razine jetrenog enzima barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno u skladu s time izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže pirtobrutinib.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za pirtobrutinib, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) pirtobrutinib nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.