

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jaypirca 50 mg potahované tablety
Jaypirca 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jaypirca 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg pirtobrutinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 38 mg monohydrátu laktózy.

Jaypirca 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg pirtobrutinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 77 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Jaypirca 50 mg potahované tablety

Modrá tableta o velikosti 9 × 9 mm ve tvaru zaobleného trojúhelníku s vyraženým označením „Lilly 50“ na jedné straně a „6902“ na druhé straně.

Jaypirca 100 mg potahované tablety

Modrá, kulatá tableta o průměru 10 mm s vyraženým označením „Lilly 100“ na jedné straně a „7026“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jaypirca je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL, mantle cell lymphoma), kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Jaypirca mají zahajovat lékaři se zkušenostmi s protinádorovou léčbou a léčba má probíhat pod jejich dohledem.

Dávkování

Doporučená dávka je 200 mg pirtobrutinibu jednou denně (qd, quaque die).

Pokud se u pacienta objeví některý z následujících stavů, musí být podávání přípravku Jaypirca přerušeno do doby, než dojde ke snížení na stupeň 1 nebo k úpravě na výchozí hodnotu:

- neutropenie stupně 3 s horečkou a/nebo infekcí,
- neutropenie stupně 4 trvající ≥ 7 dní,
- trombocytopenie stupně 3 s krvácením,
- trombocytopenie stupně 4,
- nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4.

Asymptomatická lymfocytóza není považována za nežádoucí účinek a pacienti, u nichž se tento stav objeví, mají pokračovat v užívání přípravku Jaypirca.

V klinické studii byly nežádoucí příhody u omezeného počtu pacientů zvládnuty snížením dávky (viz bod 5.1).

Léčba má pokračovat do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Zmeškaná dávka

Pokud od zmeškání dávky uplyne více než 12 hodin, pacienta je třeba poučit, že další dávku má užít v plánovanou dobu a nemá užívat dávku navíc. V případě, že dojde ke zvracení, nemá pacient užívat dávku navíc, ale má pokračovat v další plánované dávce.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky na základě věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Pro pacienty na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Jaypirca u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Jaypirca je určen k perorálnímu podání.

Pro zajištění konzistentního účinku je nutné tabletu spolknout celou a zapít sklenicí vody (pacienti nesmí tablety před polknutím kousat, drtit nebo dělit). Tabletou je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienti mají dávku užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Jaypirca se vyskytly vážné infekce včetně fatálních případů. Nejčastěji hlášenými infekcemi stupně 3 nebo vyššího byly pneumonie, covidová pneumonie, covid-19 a sepse. U pacientů, kteří mají vyšší riziko oportunních infekcí, je třeba zvážit profylaktickou antimikrobiální léčbu. V závislosti na stupni infekce a na tom, zda se vyskytuje s neutropenií, může být nutné přerušit podávání přípravku (viz bod 4.2).

Krvácení

U pacientů léčených přípravkem Jaypirca se vyskytly krvácivé příhody včetně fatálních případů, v přítomnosti i nepřítomnosti trombocytopenie. Byly pozorovány závažné krvácivé příhody stupně 3 nebo vyššího, včetně gastrointestinálního krvácení a intrakraniálního krvácení. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky krvácení. U pacientů, kteří užívají antikoagulační nebo antiagregační přípravky, může být riziko krvácení zvýšené.

Při současném podávání s přípravkem Jaypirca je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační terapie a zvážit další doplňkové sledování známek krvácení. Použití přípravku Jaypirca s warfarinem či ostatními antagonisty vitamínu K nebylo hodnoceno.

V případě krvácivých příhod stupně 3 nebo 4 může být požadováno přerušení podávání přípravku (viz bod 4.2).

V závislosti na typu chirurgického výkonu a riziku krvácení je třeba zvážit poměr přínosu a rizika pozastavení podávání přípravku Jaypirca po dobu 3 až 5 dní před chirurgickým výkonem a po něm.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem Jaypirca se vyskytly cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anemie a trombocytopenie. U pacientů je dle klinické indikace třeba v průběhu léčby sledovat kompletní krevní obraz. V závislosti na stupni cytopenie může být nutné přerušit podávání přípravku (viz bod 4.2).

Fibrilace/flutter síní

U pacientů léčených přípravkem Jaypirca byla pozorována fibrilace/flutter síní, zejména u pacientů s fibrilací síní a/nebo s vícečetnými kardiovaskulárními komorbiditami v anamnéze. U pacientů je třeba sledovat symptomy fibrilace a flutteru síní. Dle klinické indikace je třeba obstarat elektrokardiogram. Na základě stupně fibrilace/flutteru síní může být zapotřebí přerušit podávání přípravku (viz bod 4.2).

Další primární malignity

U pacientů léčených přípravkem Jaypirca byly často pozorovány další primární malignity. Nejčastějšími typy byly nemelanomové kožní nádory. U pacientů je třeba sledovat výskyt kožních nádorů a doporučit jim ochranu před expozicí slunečnímu záření.

Syndrom nádorového rozpadu

Při léčbě přípravkem Jaypirca byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Pacienti s vysokým rizikem vzniku TLS jsou pacienti s vysokou nádorovou zátěží před léčbou. U pacientů má být posouzeno riziko možného vzniku TLS a dle klinické indikace mají být pečlivě sledováni.

Antikoncepce u žen ve fertilním věku a u mužů

Na základě poznatků u zvířat a genotoxicity pirtobrutinibu (viz bod 5.3) může pirtobrutinib v případě podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a alespoň 5 týdnů po poslední dávce přípravku Jaypirca používat spolehlivou metodu antikoncepce. Mužům se doporučuje v průběhu léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce a nepočít dítě (viz bod 4.6).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 200mg denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pirtobrutinib je primárně metabolizován CYP3A4, UGT1A8 a UGT1A9.

Vliv dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku pirtobrutinibu

Inhibitory CYP3A

V klinické studii zvýšil itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4, AUC pirtobrutinibu o 48 % a nezměnil C_{max} pirtobrutinibu. Toto zvýšení expozice pirtobrutinibu není klinicky významné. Proto není při užívání s inhibitory CYP3A zapotřebí žádná úprava dávky přípravku Jaypirca.

Induktory CYP3A

V klinické studii snížil rifampin, silný induktor CYP3A, AUC pirtobrutinibu o 71 % a C_{max} pirtobrutinibu o 42 %. Ačkoli se neočekává, že by tento pokles expozice pirtobrutinibu byl klinicky významný, je-li to možné, vyhněte se podávání silných induktorů CYP3A (např. rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu).

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které inhibují protonovou pumpu

Při souběžném podávání s omeprazolem, inhibitorem protonové pumpy, nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice pirtobrutinibu.

Vliv pirtobrutinibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (zvýšení plazmatické koncentrace)

Substráty CYP2C8

Pirtobrutinib je středně silným inhibitorem CYP2C8. Pirtobrutinib zvýšil AUC repaglinidu (substrátu CYP2C8) o 130 % a C_{max} repaglinidu o 98 %. Vzhledem k tomu, že pirtobrutinib může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP2C8, je doporučena opatrnost při jeho souběžném podávání se substráty CYP2C8 (např. repaglinidem, dasabuvirem, selexipagem, rosiglitazonem, pioglitazonem a montelukastem).

Substráty BCRP

Pirtobrutinib je středně silným inhibitorem BCRP. Pirtobrutinib zvýšil u rosuvastatinu (substrátu BCRP) AUC o 140 % a C_{max} o 146 %. Vzhledem k tomu, že pirtobrutinib může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů BCRP, je při jeho souběžném podávání se substráty BCRP (např. rosuvastatinem) doporučena opatrnost. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání se substráty BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. s vysokými dávkami methotrexátu, mitoxantronem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování.

Substráty P-gp

Pirtobrutinib je slabým inhibitorem P-gp. Pirtobrutinib zvýšil u digoxinu (substrátu P-gp) AUC o 35 % a C_{max} o 55 %. Pirtobrutinib tedy může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů P-gp. Pokud se nelze vyhnout jeho souběžnému podávání se substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem (např. s dabigatran-etexilátem a digoxinem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování.

Substráty CYP2C19

Pirtobrutinib je slabým inhibitorem CYP2C19. Pirtobrutinib zvýšil u omeprazolu (substrátu CYP2C19) AUC o 56 % a C_{max} o 49 %. Pirtobrutinib tedy může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP2C19. Pokud se nelze vyhnout jeho souběžnému podávání se substráty CYP2C19 s úzkým terapeutickým indexem (např. s fenobarbitalem a mefenytoinem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování.

Substráty CYP3A

Pirtobrutinib je slabým inhibitorem CYP3A. Pirtobrutinib zvýšil AUC perorálně podávaného midazolamu (citlivého substrátu CYP3A) o 70 % a jeho C_{max} o 58 %. Pirtobrutinib neměl klinicky významný účinek na expozici intravenózně podávanému midazolamu. Pirtobrutinib tedy může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP3A. Pokud se nelze vyhnout jeho souběžnému podávání se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. s alfentanilem, midazolamem, takrolimem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce u mužů a žen

Na základě poznatků u zvířat a genotoxicity pirtobrutinibu (viz bod 5.3) může pirtobrutinib v případě podávání těhotné ženě vyvolat poškození plodu. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 5 týdnů po poslední dávce přípravku Jaypirca používat spolehlivou metodu antikoncepce. Mužům se doporučuje během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce a nepočít dítě (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Jaypirca těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukazují na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Jaypirca se nemá používat v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se pirtobrutinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Jaypirca a jeden týden po poslední dávce přípravku Jaypirca přerušeno.

Fertilita

O účinku pirtobrutinibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jaypirca má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byly při léčbě přípravkem Jaypirca hlášeny únava, závrať a astenie, které je třeba zvážit při posuzování schopnosti pacienta řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně jsou: únava (26,3 %), neutropenie (22,8 %), průjem (22,1 %) a kontuze (19,0 %).

Nejčastějšími těžkými (stupně ≥ 3) nežádoucími účinky jsou: neutropenie (19,7 %), anemie (7,9 %) a trombocytopenie (6,6 %).

Frekvence ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům je 1,2 % a frekvence snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům je 3,3 %.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (hlášenými u více než 2 pacientů) vedoucími ke snížení dávky jsou neutropenie (1,8 %), únava (0,4 %), trombocytopenie (0,3 %), anemie (0,3 %) a vyrážka (0,3 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky (hlášenými u více než 2 pacientů) vedoucími k ukončení léčby jsou neutropenie (0,4 %) a pneumonie (0,3 %).

Závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem Jaypirca se vyskytly u 11,3 % pacientů a nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 1 % pacientů) byly pneumonie (4,7 %), neutropenie (2,2 %), anemie (1,7 %) a infekce močových cest (1,0 %).

Fatální nežádoucí účinky byly pozorovány u 0,3 % pacientů (2 pacientů) v důsledku pneumonie a u 0,1 % pacientů (1 pacienta) v důsledku hemoragie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí na základě údajů z klinické studie výčet nežádoucích účinků spojených s přípravkem Jaypirca užívaným v monoterapii. Nežádoucí účinky jsou získány ze sloučených údajů od 583 pacientů léčených v klinické studii fáze 1/2 přípravkem Jaypirca v monoterapii v úvodní dávce 200 mg jednou denně bez eskalace dávky. Pacienti byli léčeni pro MCL, chronickou lymfocytární leukemii/lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL) a jiné nehodgkinské lymfomy (NHL). Medián trvání expozice pacientů přípravku Jaypirca byl 8 měsíců. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA. Kategorie četnosti výskytu jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé kategorie četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Jaypirca v monoterapii^a v dávce 200 mg jednou denně

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence (%) (všechny stupně)	Stupeň $\geq 3^c$ (%)
Infekce a infestace	pneumonie	časté (8,2)	5,1
	infekce močových cest	časté (6,9)	0,7
	infekce horních dýchacích cest	časté (5,0)	0
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie ^b	velmi časté (22,1)	19,2
	trombocytopenie ^b	velmi časté (12,9)	7,0
	anémie ^b	velmi časté (14,4)	8,2
	lymfocytóza ^b	časté (5,1)	3,1
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté (9,8)	0,3
Srdeční poruchy	fibrilace/flutter síní	časté (2,7)	1,0

Cévní poruchy	hemoragie ^b	velmi časté (16,8)	2,4
	hematurie	časté (3,1)	0,0
	epistaxe	časté (3,8)	0,2
	hematom	časté (1,9)	0,2
	vznik podlitin	velmi časté (21,8)	
	kontuze	velmi časté (18,2)	
	petechie	časté (4,6)	
Gastrointestinální poruchy	průjem	velmi časté (19,9)	0,9
	bolest břicha	velmi časté (10,3)	1,0
	nauzea	velmi časté (14,1)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ^b	velmi časté (11,7)	0,3
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie	velmi časté (12,2)	0,5
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	velmi časté (23,7)	1,2

^a četnosti výskytu jsou odvozeny od expozice přípravku Jaypirca u pacientů s malignitami z B-buněk

^b Zahrnuje více termínů nežádoucího účinku

^c Přiřazení stupně závažnosti založeno na společných terminologických kritériích pro nežádoucí příhody podle Národního institutu pro nádorová onemocnění (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 5.0

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studii fáze 1, v níž pacienti užívali opakovaně dávky až 300 mg jednou denně, nebylo dosaženo maximální tolerované dávky. Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyla při podání jednorázové maximální dávky 900 mg pozorována žádná toxicita související s dávkou. Symptomy předávkování pirtobrutinibem nebyly stanoveny a pro předávkování pirtobrutinibem neexistuje specifická léčba. Pacienty, u kterých dojde k předávkování, je třeba pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Pirtobrutinib je reverzibilní, nekovalentní inhibitor BTK. BTK je signální protein B-buněčného receptoru (BCR) a drah cytokinového receptoru. V B-buňkách dochází při signalizaci BTK k aktivaci drah potřebných pro proliferaci, postup (trafficking), chemotaxi a adhezi B-buněk. Pirtobrutinib se váže na nemutovaný (wild type) BTK, stejně jako na BTK s mutacemi C481 vedoucími k inhibici kinázové aktivity BTK.

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

Ve studii s placebem a pozitivními kontrolami byl u 30 zdravých subjektů hodnocen účinek jednorázové dávky 900 mg pirtobrutinibu na korigovaný QT (QTc) interval. Vybraná dávka je ekvivalentní přibližně 2násobku koncentrací, kterých je dosaženo v ustáleném stavu při doporučeném dávkování 200 mg jednou denně. Pirtobrutinib neměl klinicky významný účinek (tj. > 10 ms) na změnu QT intervalu korigovaného na srdeční frekvenci pomocí vzorce podle Fridericia (QTcF) a mezi expozicí pirtobrutinibu a změnou QTc intervalu nebyl žádný vztah.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Jaypirca byla u dospělých pacientů s MCL hodnocena v multicentrické, otevřené klinické studii fáze 1/2 s jedním ramenem: studii 18001 (BRUIN). Studie měla dvě části: fázi 1 s eskalací dávky, v ní byly hodnoceny dávky pirtobrutinibu v monoterapii v rozmezí od 25 mg do 300 mg jednou denně, a fázi 2 s expanzí dávky. Primárním cílem fáze 1 bylo stanovit doporučenou dávku pirtobrutinibu pro fázi 2, zjištěnou jako 200 mg jednou denně s tím, že maximální tolerovaná dávka nebyla stanovena. Primárním cílem fáze 2 bylo vyhodnotit protinádorovou aktivitu pirtobrutinibu na základě míry odpovědi na léčbu, která byla posuzována nezávislým kontrolním výborem. Pacienti užívali přípravek Jaypirca perorálně jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Ve studii 18001 bylo zařazeno a léčeno celkem 164 pacientů s diagnostikovaným MCL a soubor pro primární analýzu účinnosti byl založen na prvních 90 zařazených pacientech s MCL, u nichž nebylo zjištěno postižení centrálního nervového systému (CNS), kteří byli dříve léčeni inhibitorem BTK, obdrželi jednu nebo více dávek přípravku Jaypirca a měli alespoň 1 oblast s radiologicky hodnotitelným onemocněním. Medián věku byl 70 let (rozmezí: 46 až 87 let), 80 % pacientů byli muži, 84,4 % pacientů byli běloši, 67,8 % pacientů mělo výchozí hodnotu výkonnostního stavu podle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 0 a 31,1 % pacientů mělo výkonnostní stav podle ECOG 1. Medián počtu předchozích linií léčby byl 3 (v rozmezí 1 až 8) a důvodem ukončení poslední předchozí léčby inhibitorem BTK byla u 81,1 % pacientů progresse onemocnění a u 13,3 % pacientů nesnášenlivost léčby. Předchozí anti-CD20 terapii obdrželo 95,6 % pacientů, chemoterapii 87,8 % pacientů, autologní transplantaci kmenových buněk 18,9 % pacientů, alogenní transplantaci kmenových buněk 4,4 % pacientů, předchozí léčbu inhibitorem BCL2 15,6 % pacientů a 4,4 % pacientů obdrželo předchozí léčbu T-buňkami s upravenými chimérickými antigenními receptory (buněčnou terapii CAR-T). Celkem 38,9 % pacientů mělo extranodální postižení a u 26,7 % pacientů byla nádorová masa větší nebo rovna 5 cm. Zjednodušené skóre dle Mezinárodního prognostického indexu MCL (sMIPI, simplified MCL International Prognostic Index) bylo nízké u 22,2 % pacientů, střední u 55,6 % pacientů a vysoké u 22,2 % pacientů.

Ze 164 pacientů s MCL zařazených do studie 18001 byla o u 9 pacientů dávka snížena, včetně 6 respondérů, kteří byli schopni pokračovat v léčbě a udržet si trvalou odpověď po snížení dávky na 150 mg qd (3), 100 mg qd (2) a 50 mg qd (1).

Účinnost přípravku Jaypirca byla založena na odpovědi hodnocené pomocí luganských kritérií pro maligní lymfom z roku 2014. Výsledky účinnosti u pacientů, kteří dostávali alespoň jeden předchozí inhibitor BTK a byli zahrnuti v souboru pro primární analýzu (PAS), jsou shrnuty v tabulce 2. Z 90 pacientů v PAS obdrželo 79 alespoň 1 dávku 200 mg qd. Z těchto 79 pacientů zahájilo 77 pacientů užívání na dávce 200 mg qd, v 1 případě došlo k eskalaci dávky z nižší dávky a v 1 případě došlo ke snížení dávky z vyšší dávky. Medián doby léčby byl 5,24 měsíců (rozmezí: 0,2 až 39,6 měsíců). Mezi 51 respondéry byl medián doby do odpovědi 1,84 měsíce (rozmezí: 1,0 až 7,5 měsíců).

Ačkoli analýzy podskupin představují omezený počet pacientů, napříč důležitými podskupinami byly pozorovány klinicky významné výsledky účinnosti, včetně pacientů, kteří přerušili předchozí léčbu inhibitorem BTK z důvodu intolerance nebo progresu a bez ohledu na počet a typ předchozích terapií.

Tabulka 2: Souhrn údajů týkajících se účinnosti ve studii 18001 u pacientů s MCL, kteří dostávali alespoň 1 předchozí inhibitor BTK

	Pirtobrutinib n = 90
Míra objektivní odpovědi (úplná odpověď + částečná odpověď)	
Míra – v procentech (95% CI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – v procentech	18,9
PR – v procentech	37,8
Doba trvání odpovědi	
Medián – měsíce (95% CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, NE = nelze odhadnout, CR = úplná odpověď, PR = částečná odpověď.

Datum ukončení sběru údajů: 29. července 2022. Medián doby sledování pro dobu trvání odpovědi byl 12,68 měsíců.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jaypirca u všech podskupin pediatrické populace v malignitách ze zralých B-buněk (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pirtobrutinibu byla charakterizována u zdravých subjektů a u pacientů s nádorovým onemocněním. Dávky byly v rozmezí od 25 mg do 300 mg jednou denně (0,125- až 1,5násobek doporučeného dávkování 200 mg jednou denně) až do jednorázových dávek 900 mg. Zvýšení plazmatické expozice bylo přibližně úměrné dávce. Ustáleného stavu bylo dosaženo do 5 dnů dávkování jednou denně a u pacientů s nádorovým onemocněním byl na základě AUC průměr [variační koeficient (CV %)] poměru akumulace po podání 200 mg jednou denně 1,63 (26,7 %). Změny v FK pirtobrutinibu byly připisovány třem faktorům pacienta: tělesná hmotnost, sérový albumin a absolutní eGFR. U zvýšení tělesné hmotnosti ze 70 kg na 120 kg je předpokládáno zvýšení clearance pirtobrutinibu o 24 %; u snížení absolutního eGFR z 90 ml/min na 30 ml/min je předpokládáno snížení clearance pirtobrutinibu o 16 %; a u snížení sérového albuminu ze 40 g/l na 30 g/l je předpokládáno zvýšení clearance pirtobrutinibu o 21 %. Není pravděpodobné, že tyto faktory samy o sobě významně mění FK pirtobrutinibu, nejsou doporučeny žádné úpravy dávky.

V ustáleném stavu byla u pacientů s nádorovým onemocněním při doporučeném dávkování 200 mg jednou denně průměrná hodnota AUC (CV%) 91 100 h*ng/ml (41 %) a průměrná hodnota C_{max} byla 6 480 ng/ml (26 %).

Při doporučeném dávkování dosahuje pirtobrutinib farmakokinetických expozic, které mohou přesáhnout IC₉₆ BTK v nejnižší hladině, a tak poskytovat tonickou cílovou inhibici BTK po celou dobu podávání jednou denně, bez ohledu na rychlost vnitřního obratu BTK.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost pirtobrutinibu u zdravých subjektů po jednorázovém perorálním podání dávky 200 mg je 85,5 %. Medián doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max})

je přibližně 2 hodiny jak u pacientů s nádorovým onemocněním, tak u zdravých subjektů. Absorpce není závislá na pH.

Účinky potravy

Potrava bohatá na tuky s vysokým obsahem kalorií podávaná zdravým subjektům snížila C_{\max} pirtobrutinibu o 23 % a opozdila t_{\max} o 1 hodinu. Na AUC pirtobrutinibu to nemělo žádný vliv. Pirtobrutinib je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Průměrný zdánlivý centrální distribuční objem pirtobrutinibu je u pacientů s nádorovým onemocněním 29,0 l. V rozmezí koncentrace 0,5 až 50 μM byla vazba na plazmatické bílkoviny 96 % a nezávisela na koncentraci. V plazmě zdravých subjektů i subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byla vazba na bílkoviny 96 %. Průměrný poměr koncentrace v krvi ku koncentraci v plazmě je 0,79.

Biotransformace

Hlavní cestou clearance pirtobrutinibu je jaterní metabolismus. Pirtobrutinib je metabolizován na několik neaktivních metabolitů pomocí CYP3A4, UGT1A8 a UGT1A9. Modulační účinek CYP3A nemá na expozici pirtobrutinibu klinicky významný vliv.

Pirtobrutinib inhibuje CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 *in vitro* a minimálně inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 nebo CYP2D6 při koncentraci 60 μM . *In vitro* pirtobrutinib indukuje CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 a CYP2B6.

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

Souběžné podávání se substráty/inhibitory transportérů

In vitro studie ukázaly, že pirtobrutinib je substrátem pro P-gp a BCRP.

Pirtobrutinib je *in vitro* inhibitorem P-gp a BCRP. Pirtobrutinib v klinických studiích ovlivňoval FK digoxinu, substrátu P-gp a rosuvastatinu, substrátu BCRP (viz bod 4.5).

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance pirtobrutinibu je 2,04 l/h s účinným poločasem eliminace přibližně 19 hodin. Po podání jednorázové radioizotopem značené dávky pirtobrutinibu 200 mg zdravým subjektům bylo 37 % dávky přítomno ve stolici (18 % v nezměněné formě) a 57 % v moči (10 % v nezměněné formě).

Zvláštní populace

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s nádorovým onemocněním neměly věk (rozmezí hodnot 27–95 let), rasa, pohlaví, ani tělesná hmotnost (rozmezí hodnot 35,7–152,5 kg) klinicky významný účinek na expozici pirtobrutinibu.

Porucha funkce ledvin

V populační FK analýze pacientů s nádorovým onemocněním byla u pacientů s lehkou (eGFR 60 až < 90 ml/min) nebo středně těžkou (eGFR 30 až < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin clearance pirtobrutinibu o 16 % až 27 % nižší, než clearance u pacientů s normální funkcí ledvin, což vede k očekávané expozici $\text{AUC} = 94\,100 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a $C_{\max} = 6\,680 \text{ ng}/\text{ml}$ u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (o 16–19 % vyšší v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin) a $\text{AUC} = 108\,000 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a $C_{\max} = 7\,360 \text{ ng}/\text{ml}$ u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (o 28 až 36 % vyšší v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin).

V klinické farmakologické studii u jinak zdravých dobrovolníků byla zdánlivá clearance o 35 % nižší u čtyř účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až <30 ml/min) v porovnání s osmi účastníky s normální funkcí ledvin (eGFR \geq 90 ml/min), což vedlo k expozici $AUC_{0-inf} = 115\,000\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ a $C_{max} = 2\,980\text{ ng/ml}$ (vyšší o 62 %, respektive nižší o 7 % v porovnání s normální funkcí ledvin).

Pacienti s terminálním stadiem selhání ledvin na dialýze nebyli do studie zahrnuti (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Při žádném stupni poruchy funkce jater (Child-Pugh skóre A, B a C nebo jakýkoli celkový bilirubin a jakákoli AST) nebyly ve FK pirtobrutinibu pozorovány klinicky významné rozdíly. Ve studii provedené k hodnocení u poruchy funkce jater byly průměrné hodnoty AUC a C_{max} pirtobrutinibu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A) a subjektů s normální funkcí jater podobné. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater AUC o 15 % nižší a C_{max} byla podobná. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater AUC pirtobrutinibu nižší o 21 % a průměrná hodnota C_{max} byla nižší o 24 %. Frakce nenavázaného pirtobrutinibu se u subjektů s rostoucí závažností poruchy funkce jater obecně zvyšovala. Po korekci parametrů FK expozice pirtobrutinibu pomocí nenavázané frakce nebyl mezi subjekty s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater a subjekty s normální funkcí jater pozorován žádný klinicky významný rozdíl v parametrech FK expozice (AUC_u a $C_{max,u}$) nenavázaného pirtobrutinibu.

Pediatrická populace

U pacientů ve věku do 18 let nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovaným podáním dávky byly pozorovány snížené protilátkové odpovědi závislé na T buňkách u potkanů (při 0,69násobku expozice u člověka při doporučené dávce 200 mg na základě AUC) a minimální až mírné léze rohovky u psů (při 0,42násobku expozice u člověka).

Genotoxicita / kancerogenita

Pirtobrutinib nebyl mutagení v testu bakteriální mutagenity (Ames). Pirtobrutinib měl aneugenní účinky ve dvou *in vitro* testech mikrojadérek lidských lymfocytů z periferní krve. Pirtobrutinib neměl žádný účinek v *in vivo* testech mikrojadérek buněk kostní dřeně potkanů v dávkách až do 2 000 mg/kg (jednorázová dávka), což je přibližně 11krát vyšší expozice (s ohledem na hodnotu C_{max} nenavázaného pirtobrutinibu u zvířecích samic), než expozice u člověka při dávce 200 mg.

S pirtobrutinibem nebyly provedeny studie kancerogenity.

Embryotoxická / teratogenita

V reprodukčních studiích na zvířatech došlo po podávání pirtobrutinibu březím samicím potkana v průběhu organogeneze k poklesu tělesné hmotnosti plodu, embryofetální mortalitě a malformacím plodu při expozicích matky 3,0krát vyšších, než je na základě AUC expozice u člověka při doporučené dávce 200 mg.

Reprodukční toxicita

S pirtobrutinibem nebyly provedeny studie fertility. Ve studiích toxicity při opakovaném podávání dávky po dobu až 3 měsíců neměl pirtobrutinib žádný účinek na samčí reprodukční orgány u potkanů při 0,69násobku expozice u člověka a u psů při 0,42násobku expozice u člověka, stanovené na základě AUC při doporučené dávce 200 mg. Pirtobrutinib neměl žádné účinky na samčí reprodukční orgány u potkanů při 4,0násobku expozice u člověka a u psů při 0,42násobku expozice u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

acetát-sukcinát hypromelózy
mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát
hydrát koloidního oxidu křemičitého

Potahová vrstva tablety

hypromelóza
oxid titaničitý
triacetin
indigokarmín (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jaypirca 50 mg potahované tablety

Blistry z polyvinylchloridu/polychlorotrifluorethylenu uzavřené hliníkovou fólií v baleních po 28, 30 nebo 84 potahovaných tabletách.

Jaypirca 100 mg potahované tablety

Blistry z polyvinylchloridu/polychlorotrifluorethylenu uzavřené hliníkovou fólií v baleních po 28, 30, 56, 60, 84 nebo 168 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1738/001
EU/1/23/1738/002
EU/1/23/1738/003
EU/1/23/1738/004
EU/1/23/1738/005
EU/1/23/1738/006
EU/1/23/1738/007
EU/1/23/1738/008
EU/1/23/1738/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti pirtobrutinibu při léčbě pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (MCL) bude předložena zpráva z klinické studie fáze 3 studie LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) porovnávající pirtobrutinib s inhibítorem BTK zvoleným zkoušejícím, u pacientů s dříve léčeným MCL, neléčeným BTK inhibítorem	31. prosinec 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jaypirca 50 mg potahované tablety
pirtobrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg pirtobrutinibu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jaypirca 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jaypirca 50 mg tablety
pirtobrutinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 100 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jaypirca 100 mg potahované tablety
pirtobrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg pirtobrutinibu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jaypirca 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY PRO POTAHOVANÉ TABLETY 100 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jaypirca 100 mg tablety
pirtobrutinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jaypirca 50 mg potahované tablety Jaypirca 100 mg potahované tablety pirtobrutinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jaypirca a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jaypirca užívat
3. Jak se přípravek Jaypirca užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jaypirca uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jaypirca a k čemu se používá

Jaypirca je přípravek k léčbě nádorového onemocnění, který obsahuje léčivou látku pirtobrutinib. Patří do třídy léčivých přípravků zvaných inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK).

Používá se samotný (v monoterapii) k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk u dospělých pacientů, kteří již byli léčeni jiným inhibitorem BTK. Lymfom z pláštěvých buněk je agresivní (rychle rostoucí) nádorové onemocnění druhu bílých krvinek zvaných B-buňky. B-buňky jsou součástí imunitního systému (přirozené obrany těla). Tento léčivý přípravek se používá, pokud se nádorové onemocnění vrátilo (došlo k relapsu onemocnění), nebo pokud předchozí léčba nebyla účinná (onemocnění je refrakterní).

Jak přípravek Jaypirca účinkuje

U lymfomu z pláštěvých buněk přípravek Jaypirca účinkuje tak, že blokuje BTK. BTK je bílkovina v těle, která buňkám lymfomu z pláštěvých buněk pomáhá růst a přežít. Blokováním BTK přípravek Jaypirca pomáhá tyto buňky usmrcovat a může snížit jejich počet, což může zpomalit zhoršování stavu nádorového onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jaypirca užívat

Neužívejte přípravek Jaypirca

- jestliže jste alergický(á) na pirtobrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jaypirca se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- Pokud máte infekci nebo je u Vás vyšší riziko rozvoje oportunní infekce (infekce, která je pozorována u pacientů s oslabeným imunitním systémem). Lékař Vám může dát léky k léčbě nebo prevenci infekcí.
- Pokud máte nebo jste někdy měl(a) neobvyklé modřiny nebo krvácení nebo užíváte jakékoli léčivé přípravky nebo doplňky, které by mohly riziko krvácení zvyšovat. Viz odstavec „Další léčivé přípravky a přípravek Jaypirca“ níže.
- Pokud jste v nedávné době měl(a) snížený počet červených krvinek (anemii), neutrofilů (druhu bílých krvinek, které bojují s infekcí) nebo krevních destiček (složka krve, která napomáhá jejímu srážení).
- Pokud jste v nedávné době podstoupil(a) operaci nebo ji máte naplánovanou. Lékař Vás může požádat, abyste na krátkou dobu (3 až 5 dní) před výkonem a po něm přerušil(a) užívání přípravku Jaypirca.
- Pokud jste někdy měl(a) nepravidelný srdeční rytmus nebo máte jiné onemocnění srdce a/nebo cév, jako je vysoký krevní tlak, měl(a) jste srdeční příhodu nebo poškození srdeční chlopně.

V průběhu užívání přípravku Jaypirca se u Vás mohou vyskytnout infekce. Pokud budete mít horečku, zimnici, slabost, zmatenost, bolest celého těla, kašel, rýmu nebo příznaky chřipky, budete se cítit unaveně, budete mít dušnost, bolest nebo pálení při močení, obraťte se na svého lékaře. Může se jednat o známky infekce.

Pokud se u Vás objeví nový útvar (poškození) na kůži nebo jakákoli změna vzhledu kůže, promluvte si s lékařem, neboť přípravek Jaypirca může zvýšit riziko vzniku rakoviny kůže. Používejte ochranu proti slunci a svou kůži si pravidelně kontrolujte.

Během léčby přípravkem Jaypirca byly vzácně hlášeny neobvyklé hladiny chemických látek v krvi způsobené rychlým rozpadem rakovinných buněk, známým jako syndrom nádorového rozpadu. To může vést ke změnám ve funkci ledvin, abnormálnímu srdečnímu tepu nebo epileptickým záchvatům. Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník Vám může provést krevní testy kvůli kontrole syndromu nádorového rozpadu.

Lékař u Vás bude sledovat známky a příznaky krvácení (viz bod 4) a v průběhu léčby bude podle potřeby kontrolovat Váš krevní obraz.

Lékař může v průběhu léčby sledovat Váš srdeční rytmus, aby zjistil případné nepravidelnosti.

Děti a dospívající

Přípravek Jaypirca nepodávejte dětem a dospívajícím do 18 let. Je to z toho důvodu, že v této věkové skupině nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Jaypirca

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je možné, že při užívání přípravku Jaypirca budete snadněji krvácet. To znamená, že svého lékaře musíte informovat, pokud užíváte další léčivé přípravky, které u Vás zvyšují riziko krvácení.

Patří sem např.:

- kyselina acetylsalicylová (aspirin) a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), jako je ibuprofen a naproxen,
- léky na ředění krve, jako je warfarin, heparin a jiné léčivé přípravky, které se používají k léčbě nebo prevenci krevních sraženin,
- doplňky stravy, které mohou zvyšovat riziko krvácení, jako jsou rybí tuk, vitamin E nebo lněné semínko.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užíváním přípravku Jaypirca se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků, protože přípravek Jaypirca může ovlivňovat to, jak tyto přípravky účinkují:

- repaglinid, rosiglitazon nebo pioglitazon (používané k léčbě cukrovky),
- dasabuvir (používaný k léčbě infekce způsobené virem hepatitidy C),
- selexipag (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích, který se nazývá plicní arteriální hypertenze),
- rosuvastatin (statin, což je léčivý přípravek, který se používá k léčbě vysokého cholesterolu),
- montelukast (používaný se k léčbě astmatu),
- digoxin (používaný k léčbě srdečních poruch),
- dabigatran-etexilát (léčivý přípravek používaný k prevenci krevních sraženin),
- fenobarbital (barbiturát, typ léčivého přípravku používaný k léčbě epileptických záchvatů),
- mefentyoin, fentyoin a karbamazepin (léčivé přípravky používané k léčbě epileptických záchvatů),
- midazolam (používaný ke zklidnění),
- alfentanil (léčivý přípravek používaný k znecitlivění),
- takrolimus (používaný k prevenci odmítnutí orgánů a kožních onemocnění),
- rifampicin (antibiotikum),
- metotrexát (léčivý přípravek používaný k léčbě jiných druhů nádorových onemocnění nebo poruch imunitního systému),
- mitoxantron (léčivý přípravek používaný k léčbě jiných druhů nádorových onemocnění).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Jaypirca neužívejte v těhotenství. Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte v průběhu léčby a alespoň 5 týdnů po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud otěhotníte, neprodleně to sdělte svému lékaři.

Pokud jste muž, musíte v průběhu léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce.

V průběhu užívání přípravku Jaypirca a jeden týden po poslední dávce přípravku Jaypirca nekojte. Není známo, zda přípravek Jaypirca přechází do mateřského mléka.

Není známo, zda bude mít přípravek Jaypirca vliv na plodnost. Pokud plánujete počít dítě, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Jaypirca má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je možné, že po užití přípravku Jaypirca budete cítit únavu, závratě nebo slabost, a to může ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Jaypirca obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Jaypirca obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 200mg denní dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Jaypirca užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Jaypirca je 200 mg jednou denně.

Pokud se u Vás v průběhu užívání přípravku Jaypirca objeví některé nežádoucí účinky, lékař může Vaši léčbu dočasně pozastavit nebo snížit užívanou dávku.

Přípravek Jaypirca je nutno užívat každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez něj. Tabletou spolkněte celou a zapijte ji sklenicí vody. Tablety před spolknutím nekousejte, nedrťte ani nedělte, aby bylo zajištěno, že dostanete správnou dávku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jaypirca, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jaypirca, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře nebo se neprodleně dostavte do nemocnice. Vezměte si s sebou tablety a tuto příbalovou informaci. Může být nutné lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jaypirca

- Pokud od obvyklé doby užití dávky uplynulo méně než 12 hodin: zapomenutou dávku ihned užijte. Další dávku užijte v obvyklou plánovanou dobu další den.
- Pokud od obvyklé doby užití dávky uplynulo více než 12 hodin: zapomenutou dávku vynechejte. Další dávku užijte v obvyklou plánovanou dobu další den.
- Nezdvójnasobujte následující dávku přípravku Jaypirca, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku. Další dávku užijte v obvyklou plánovanou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku přípravku Jaypirca, pokud jste zvracel(a). Další dávku užijte v obvyklou plánovanou dobu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Jaypirca a neprodleně informujte lékaře, objeví-li se u Vás kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- Svědivá hrbolatá vyrážka, obtíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla – můžete mít alergickou reakci na léčivý přípravek.

Pokud si všimnete některého z následujících nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého lékaře:

- Horečka, zimnice, pocit slabosti nebo zmatenosti, kašel, rýma nebo příznaky chřipky, dušnost, bolest nebo pálení při močení; toto mohou být známky infekce. Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10) mohou zahrnovat infekci plic (pneumonie), nosu, vedlejších nosních dutin nebo hrdla (infekce horních cest dýchacích) nebo močových cest.
- Krvácení, které může postihnout více než 1 osobu z 10. Známky častých nežádoucích účinků (mohou postihnout až 1 osobu z 10) mohou zahrnovat krvácení z nosu a hromadění krve pod tkání (hematom, krevní výron). Další známky krvácení mohou zahrnovat růžovou nebo hnědou moč, krvácení do spojivek, černou stolici nebo stolici s krví, krvácení z dásní, zvracení nebo vykašlávání krve.
- Nepravidelná srdeční činnost, slabý nebo nepravidelný tep, točení hlavy, dušnost, nepříjemné pocity na hrudi (mohou postihnout až 1 osobu z 10).

Pokud si všimnete některého z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- únava,
- nízké počty neutrofilů (druhu bílých krvinek, které bojují s infekcemi: neutropenie),
- častá nebo řídká stolice (průjem),
- vznik modřin,
- pohmožděniny,
- nevolnost (pocit na zvracení),
- nízký počet červených krvinek (anemie), který může způsobovat únavu a bledost kůže,
- bolest kloubů,
- nízký počet krevních destiček (buněk, které pomáhají se srážením krve),
- vyrážka,
- bolest břicha.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest hlavy,
- lymfocytóza (vyšší než normální počet lymfocytů, druhu bílých krvinek, v krvi),
- drobné krevní výrony do kůže (petechie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jaypirca uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jaypirca obsahuje

Léčivou látkou je pirtobrutinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 nebo 100 mg pirtobrutinibu. Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: acetát-sukcinát hypromelózy; mikrokrytalická celulóza; monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Jaypirca obsahuje laktózu“); sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Přípravek Jaypirca obsahuje sodík“); magnesium-stearát; hydrát koloidního oxidu křemičitého.
- Potahová vrstva tablety: hypromelóza; oxid titaničitý; triacetin; indigokarmín (E 132).

Jak přípravek Jaypirca vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Jaypirca 50 mg je dodáván ve formě modré, potahované tablety ve tvaru zaobleného trojúhelníku, která má na jedné straně vyraženo „Lilly 50“ a na druhé straně „6902“. Je dostupný v blistrových baleních po 28, 30 nebo 84 potahovaných tabletách.

Přípravek Jaypirca 100 mg je dodáván ve formě modré, potahované kulaté tablety, která má na jedné straně vyraženo „Lilly 100“ a na druhé straně „7026“. Je dostupný v blistrových baleních po 28, 30, 56, 60, 84 nebo 168 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Polska

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

Portugal

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

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.