

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane
Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 50 mg pirtobrutynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 38 mg laktozy (w postaci jednowodzianu).

Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 100 mg pirtobrutynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 77 mg laktozy (w postaci jednowodzianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane

Niebieskie tabletkę w kształcie zaokrąglonego trójkąta o wymiarach 9 x 9 mm, z wytłoczonym napisem „Lilly 50” po jednej stronie i „6902” po drugiej stronie.

Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane

Niebieskie okrągłe tabletkę o średnicy 10 mm, z wytłoczonym napisem „Lilly 100” po jednej stronie i „7026” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jaypirca w monoterapii jest przeznaczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (ang. mantle cell lymphoma, MCL) leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Jaypirca powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 200 mg pirtobrutynibu raz na dobę.

Podawanie produktu Jaypirca należy przerwać w przypadku wystąpienia u pacjenta wymienionych niżej objawów toksyczności, do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego:

- neutropenia stopnia 3 z gorączką i (lub) zakażeniem
- neutropenia stopnia 4 trwająca przez co najmniej 7 dni
- trombocytopenia stopnia 3 z krwawieniem
- trombocytopenia stopnia 4
- niehematologiczne objawy toksyczności stopnia 3 lub 4.

Bezobjawowa limfocytoza nie jest uznawana za działanie niepożądane i pacjenci, u których ten objaw wystąpi, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Jaypirca.

W badaniu klinicznym zdarzenia niepożądane u ograniczonej liczby pacjentów kontrolowano zmniejszając dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 5.1).

Leczenie należy kontynuować do chwili stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Pominięcie dawki

Jeśli od czasu pominięcia dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent powinien przyjąć następną dawkę w wyznaczonym terminie według schematu; nie należy przyjmować dodatkowej dawki. W razie wystąpienia wymiotów nie należy przyjmować dodatkowej dawki, tylko należy kontynuować leczenie przyjmując następną dawkę według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjenta (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jaypirca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Jaypirca należy przyjmować doustnie.

Aby zapewnić jednolite działanie, tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody (pacjenci nie powinni żuć, rozgniatać ani dzielić tabletek przed połknięciem). Tabletki można

przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Pacjenci powinni przyjmować dawki mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały ciężkie zakażenia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami co najmniej stopnia 3 były: zapalenie płuc, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, COVID-19 i posocznica. U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych jest zwiększone, należy rozważyć profilaktyczną antybiotykoterapię. W zależności od stopnia ciężkości zakażenia i tego, czy towarzyszy mu neutropenia, może być wymagane przerwanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Krwotok

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały incydenty krwawienia, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obserwowano przypadki poważnego krwawienia co najmniej stopnia 3, w tym krwawienie z przewodu pokarmowego i krwotok wewnątrzczaszkowy. Należy obserwować pacjentów pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów krwawienia. U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne ryzyko krwotoku może być zwiększone. Należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści związane z leczeniem przeciwzakrzepowym lub przeciwplatekowym w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Jaypirca oraz rozważyć dodatkową obserwację pod kątem występowania objawów krwawienia. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca z warfaryną lub innymi antagonistami witaminy K. W przypadku wystąpienia krwawienia stopnia 3 lub 4 może być wymagane przerwanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wstrzymaniem podawania produktu Jaypirca na 3 do 5 dni przed zabiegiem i po zabiegu chirurgicznym, zależnie od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca występowały cytopenie stopnia 3 lub 4, w tym neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia. W trakcie leczenia należy kontrolować u pacjentów morfologię krwi, zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości cytopenii, może być wymagane przerwanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Migotanie/ trzepotanie przedsionków

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca obserwowano występowanie migotania i trzepotania przedsionków, zwłaszcza u osób z migotaniem przedsionków i (lub) licznymi współistniejącymi chorobami układu krążenia w wywiadzie. U pacjentów należy kontrolować przedmiotowe i podmiotowe objawy migotania i trzepotania przedsionków oraz wykonywać badania elektrokardiograficzne zależnie od wskazań medycznych. W zależności od stopnia ciężkości migotania/trzepotania przedsionków, może być wymagane przerwanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Inne pierwotne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Jaypirca często występowały inne pierwotne nowotwory złośliwe, przy czym najczęściej były to nieczerniakowe nowotwory skóry. Należy obserwować, czy u

pacjentów nie występują nowotwory skóry, oraz zalecić pacjentom ochronę przed narażeniem na promienie słoneczne.

Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem Jaypirca rzadko zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjenci z wysokim ryzykiem TLS to pacjenci z dużą masą guza przed leczeniem. Pacjentów należy ocenić pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn

Na podstawie obserwacji z badań na zwierzętach oraz z badań genotoksyczności pirtobrutynibu (patrz punkt 5.3) ustalono, że pirtobrutynib podawany kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i unikanie poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce dobowej 200 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pirtobrutynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę pirtobrutynibu

Inhibitory CYP3A

W badaniu klinicznym itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4, powodował zwiększenie wartości AUC pirtobrutynibu o 48%, ale nie zmieniał wartości C_{max} pirtobrutynibu. Ten wzrost ekspozycji na pirtobrutynib nie jest znaczący klinicznie. W związku z tym nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego Jaypirca w przypadku stosowania z inhibitorami CYP3A.

Induktory CYP3A

W badaniu klinicznym ryfampicyna, silny induktor CYP3A, powodowała zmniejszenie wartości AUC i C_{max} pirtobrutynibu odpowiednio o 71% i 42%. Choć przewiduje się, że to zmniejszenie ekspozycji na pirtobrutynib nie będzie znaczące klinicznie, należy w miarę możliwości unikać stosowania silnych induktorów CYP3A (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny).

Podawanie jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami pompy protonowej

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki pirtobrutynibu w przypadku podawania jednocześnie z omeprazolem, inhibitorem pompy protonowej.

Wpływ pirtobrutynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (wzrost stężenia osoczowego)

Substraty CYP2C8

Pirtobrutynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8. Pirtobrutynib zwiększał wartości AUC i C_{max} repaglinidu (substratu CYP2C8) odpowiednio o 130% i 98%. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania jednocześnie z substratami CYP2C8 (np. repaglinidem, dasabuwirem, seleksypagiem, rozyglitazonem, pioglitazonem i montelukastem), ponieważ pirtobrutynib może zwiększyć stężenie substratów CYP2C8 w osoczu.

Substraty BCRP

Pirtobrutynib jest umiarkowanym inhibitorem BCRP. Pirtobrutynib zwiększał wartości AUC i C_{max} rozuwastatyny (substratu BCRP) odpowiednio o 140% i 146%. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania jednocześnie z substratami BCRP (np. rozuwastatyną), ponieważ pirtobrutynib może zwiększyć stężenie substratów BCRP w osoczu. Jeśli nie można uniknąć podawania jednocześnie z substratami BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym (np. metotreksatem w wysokich dawkach, mitoksantronem), należy rozważyć ściśle monitorowanie stanu klinicznego.

Substraty P-gp

Pirtobrutynib jest słabym inhibitorem P-gp. Pirtobrutynib zwiększał wartości AUC i C_{max} digoksyny (substratu P-gp) odpowiednio o 35% i 55%. W związku z tym pirtobrutynib może spowodować wzrost stężenia substratów P-gp w osoczu. Jeśli nie można uniknąć podawania jednocześnie z substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. eteksylanem dabigatranu i digoksyną), należy rozważyć ściśle monitorowanie stanu klinicznego.

Substraty CYP2C19

Pirtobrutynib jest słabym inhibitorem CYP2C19. Pirtobrutynib zwiększał wartości AUC i C_{max} omeprazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 56% i 49%. W związku z tym pirtobrutynib może spowodować wzrost stężenia substratów CYP2C19 w osoczu. Jeśli nie można uniknąć podawania jednocześnie z substratami CYP2C19 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. fenobarbitem i mefenytoiną), należy rozważyć ściśle monitorowanie stanu klinicznego.

Substraty CYP3A

Pirtobrutynib jest słabym inhibitorem CYP3A. Pirtobrutynib zwiększał wartości AUC i C_{max} podawanego doustnie midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A) odpowiednio o 70% i 58%. Pirtobrutynib nie miał znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na midazolam podawany dożylnie. W związku z tym pirtobrutynib może spowodować wzrost stężenia substratów CYP3A w osoczu. Jeśli nie można uniknąć podawania jednocześnie z substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanylem, midazolamem, takrolimusem), należy rozważyć ściśle monitorowanie stanu klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Stosowanie antykoncepcji u mężczyzn i kobiet

Na podstawie obserwacji z badań na zwierzętach oraz z badań genotoksyczności pirtobrutynibu (patrz punkt 5.3) ustalono, że pirtobrutynib podawany kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i unikanie poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jaypirca u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Jaypirca nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pirtobrutynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Jaypirca i podtrzymywać tę przerwę do upływu tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki produktu Jaypirca.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu pirtobrutynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Jaypirca wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów w trakcie leczenia produktem Jaypirca zgłaszano występowanie zmęczenia, zawrotów głowy i osłabienia. Należy to wziąć pod uwagę oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia to: zmęczenie (26,3%), neutropenia (22,8%), biegunka (22,1%) oraz stłuczenie (19,0%).

Najczęstsze ciężkie (stopnia ≥ 3) działania niepożądane to: neutropenia (19,7%), niedokrwistość (7,9%) i trombocytopenia (6,6%).

Częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 1,2%, a częstość występowania przypadków zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wynosi 3,3%.

Najczęstsze działania niepożądane (zgłoszone u więcej niż 2 pacjentów) prowadzące do zmniejszenia dawki to neutropenia (1,8%), zmęczenie (0,4%), trombocytopenia (0,3%), niedokrwistość (0,3%) oraz wysypka (0,3%). Najczęstsze działania niepożądane (zgłoszone u więcej niż 2 pacjentów) prowadzące do przerwania leczenia to neutropenia (0,4%) i zapalenie płuc (0,3%).

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Jaypirca wystąpiły u 11,3% pacjentów, a najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożdanymi (występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów) były: zapalenie płuc (4,7%), neutropenia (2,2%), niedokrwistość (1,7%) i zakażenie dróg moczowych (1,0%).

Działania niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 0,3% pacjentów (2 pacjentów) – zapalenie płuc i u 0,1% pacjentów (1 pacjent) – krwotok.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 wymieniono działania niepożądane leku związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jaypirca w monoterapii, które pochodzą z danych z badań klinicznych. Ten wykaz działań niepożądanych sporządzono na podstawie skumulowanych danych zebranych od 583 pacjentów leczonych w badaniu klinicznym fazy 1/2 produktem Jaypirca stosowanym w monoterapii w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę, której już nie zwiększano. Pacjenci byli leczeni z powodu chłoniaka z komórek płaszczą (ang. mantle cell lymphoma, MCL), przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów (ang. chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) i innych chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL). Pacjenci otrzymywali produkt Jaypirca średnio przez 8 miesięcy. Poniżej wymieniono niepożądane działania leku zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości

występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Jaypirca stosowanym w monoterapii^a w dawce 200 mg raz na dobę

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości występowania (%) (Wszystkie stopnie)	Stopień $\geq 3^c$ (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często (8,2)	5,1
	Zakażenie dróg moczowych	Często (6,9)	0,7
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często (5,0)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^b	Bardzo często (22,1)	19,2
	Trombocytopenia ^b	Bardzo często (12,9)	7,0
	Niedokrwistość ^b	Bardzo często (14,4)	8,2
	Limfocytoza ^b	Często (5,1)	3,1
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (9,8)	0,3
Zaburzenia serca	Migotanie/ trzepotanie przedsionków	Często (2,7)	1,0
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ^b	Bardzo często (16,8)	2,4
	Krwiomocz	Często (3,1)	0,0
	Krwawienie z nosa	Często (3,8)	0,2
	Krwiak	Często (1,9)	0,2
	Wylewy podskórne (siniaki)	Bardzo często (21,8)	
	Stłuczenie	Bardzo często (18,2)	
	Wybroczyny	Często (4,6)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (19,9)	0,9
	Ból brzucha	Bardzo często (10,3)	1,0
	Nudności	Bardzo często (14,1)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^b	Bardzo często (11,7)	0,3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często (12,2)	0,5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często (23,7)	1,2

^a Częstość występowania określono na podstawie ekspozycji na produkt Jaypirca u pacjentów z nowotworami z limfocytów B.

^b Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

^c Stopień nasilenia przypisano w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria nazewnictwa zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w wersji 5.0.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali wielokrotne dawki dochodzące do 300 mg raz na dobę, nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. W badaniach prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników nie obserwowano objawów toksyczności zależnych od dawki, gdy podawano maksymalną pojedynczą dawkę wynoszącą 900 mg. Nie określono przedmiotowych ani podmiotowych objawów przedawkowania pirtobrutynibu i nie ma swoistego leczenia w przypadku przedawkowania pirtobrutynibu.

Pacjentów, którzy przedawkowali lek, należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Pirtobrutynib jest odwracalnym, niekowalencyjnym inhibitorem BTK. BTK jest białkiem sygnałowym receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptorowych cytokin. W limfocytach B sygnalizacja BTK powoduje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Pirtobrutynib wiąże się z BTK typu dzikiego, a także z BTK z obecnością mutacji C481, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Wpływ podania pojedynczej dawki pirtobrutynibu wynoszącej 900 mg na skorygowany odstęp QT (QTc) oceniano w badaniu z zastosowaniem placebo i kontroli pozytywnej u 30 zdrowych osób. Wybrana dawka jest równoważna dawce około 2-krotnie wyższej od dawki, po której stężenie osiągnięte w stanie równowagi dynamicznej jest takie, jak w przypadku podawania zalecanej dawki 200 mg raz na dobę. Pirtobrutynib nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na zmianę odstępu QT skorygowanego względem częstości akcji serca według wzoru Fridericii (QTcF) (tj. >10 ms) i nie stwierdzono związku między ekspozycją na pirtobrutynib a zmianą odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Jaypirca oceniano u dorosłych pacjentów z MCL w wielośrodkowym badaniu klinicznym fazy 1/2 prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie terapeutycznej – badaniu 18001 (BRUIN). To badanie składało się z dwóch części: fazy 1 ze zwiększaniem dawki, w której oceniano pirtobrutynib stosowany w monoterapii w przedziale dawek od 25 mg do 300 mg raz na dobę, oraz fazy 2 z powiększeniem kohorty pacjentów po ustaleniu optymalnej dawki. W fazie 1 pierwszorzędowym celem było ustalenie dawki pirtobrutynibu zalecanej do stosowania w fazie 2. Wybrano dawkę 200 mg raz na dobę i nie określono maksymalnej tolerowanej dawki. Celem pierwszorzędowym w fazie 2 była ocena przeciwnowotworowego działania pirtobrutynibu na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie ocenianego przez niezależną komisję weryfikacyjną. Pacjenci otrzymywali produkt Jaypirca doustnie codziennie do momentu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

W badaniu 18001 wzięło udział i leczonych było ogółem 164 pacjentów z rozpoznaniem MCL. Grupę pacjentów uwzględnionych w analizie pierwszorzędowej (ang. primary analysis set, PAS) wyodrębniono do oceny skuteczności na podstawie pierwszych 90 pacjentów z MCL włączonych do badania bez potwierdzonych zmian chorobowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BTK, otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Jaypirca i u których przynajmniej 1 ognisko choroby nadawało się do oceny w badaniach radiologicznych. Mediana wieku wynosiła 70 lat (przedział: od 46 do 87 lat), 80% stanowili pacjenci płci męskiej, 84,4% stanowiły osoby rasy białej, u 67,8% wyjściowy wynik oceny sprawności wg kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0, a u 31,1% wynik oceny sprawności wg kryteriów ECOG wynosił 1. Mediana liczby zastosowanych wcześniej u pacjentów linii leczenia wynosiła 3 (przedział: od 1 do 8), przy czym powodem przerwania ostatniej stosowanej terapii inhibitorem BTK była progresja choroby u 81,1% pacjentów oraz nietolerancja u 13,3% pacjentów. 95,6% pacjentów otrzymywało wcześniej przeciwciała anti-CD20, 87,8% stosowało chemioterapię, u 18,9% wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych, u 4,4% wykonano allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, u 15,6% podawano wcześniej inhibitor BCL2, a 4,4% otrzymywało wcześniej leczenie chimerycznymi receptorami antygenowymi na zmodyfikowanych limfocytach T (ang. chimeric antigen receptor-modified T cells, CAR-T). U 38,9% pacjentów stwierdzono obecność zmian pozawęzłowych, a u 26,7% średnica masy guza wynosiła co najmniej 5 cm. Ryzyko oceniane według uproszczonego Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego w MCL (ang. simplified MCL International Prognostic Index, sMIPI) było niskie u 22,2%, pośrednie u 55,6% i wysokie u 22,2% pacjentów.

W grupie 164 pacjentów z MCL włączonych do badania 18001, u 9 pacjentów zmniejszono dawkę, w tym u 6 osób odpowiadających na leczenie, które mogły nadal stosować terapię i utrzymać trwałą odpowiedź po zmniejszeniu dawki do 150 mg raz na dobę (3), 100 mg raz na dobę (2) i 50 mg raz na dobę (1).

Skuteczność produktu leczniczego Jaypirca określono na podstawie odpowiedzi na leczenie ocenianej według kryteriów z Lugano z 2014 roku dla chłoniaków złośliwych. Wyniki oceny skuteczności u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej jeden inhibitor BTK i zostali włączeni do grupy PAS, podsumowano w Tabeli 2. Spośród 90 pacjentów w grupie PAS 79 otrzymało co najmniej 1 dawkę wynoszącą 200 mg raz na dobę. 77 z tych 79 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki 200 mg raz na dobę, u 1 pacjenta zwiększono dawkę z niższej, a u 1 zmniejszono dawkę z wyższej. Mediana czasu stosowania leczenia wynosiła 5,24 miesiąca (przedział: od 0,2 do 39,6 miesiąca). W przypadku 51 osób odpowiadających na leczenie mediana czasu, jaki upłynął do momentu uzyskania odpowiedzi, wyniosła 1,84 miesiąca (przedział: od 1,0 do 7,5 miesiąca).

Chociaż analizy w podgrupach obejmowały ograniczoną liczbę pacjentów, znaczące klinicznie wyniki oceny skuteczności odnotowano we wszystkich ważnych podgrupach, w tym u pacjentów, którzy przerwali wcześniejsze leczenie inhibitorem BTK z powodu nietolerancji lub progresji choroby, a także niezależnie od liczby i rodzaju zastosowanych wcześniej terapii.

Tabela 2: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności z badania 18001 u pacjentów z MCL, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej jeden inhibitor BTK

	Pirtobrutynib N=90
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa)	
Współczynnik – odsetek (95% CI)	56,7 (45,8; 67,1)
CR – odsetek	18,9
PR – odsetek	37,8
Czas utrzymywania się odpowiedzi	
Mediana – miesiące (95% CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Objaśnienie skrótów: CI (ang. confidence interval) = przedział ufności, NE (ang. not estimable) = nie do określenia, CR (ang. complete response) = odpowiedź całkowita, PR (ang. partial response) = odpowiedź częściowa.

Data odcięcia danych: 29 lipca 2022 r. Mediana czasu obserwacji utrzymywania się odpowiedzi na leczenia wynosiła 12,68 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jaypirca we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych wywodzących się z dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystykę farmakokinetyki pirtobrutynibu sporządzono u zdrowych osób i u pacjentów z nowotworami. Dawki mieściły się w przedziale od 25 mg do 300 mg raz na dobę (od 0,125- do 1,5-krotności zalecanej dawki wynoszącej 200 mg raz na dobę), a dawki pojedyncze dochodziły do 900 mg. Wzrost stężenia osoczkowego był w przybliżeniu proporcjonalny do dawki. Stan równowagi dynamicznej osiągnięto w ciągu 5 dni podawania raz na dobę, a u pacjentów z nowotworami średni [współczynnik zmienności (CV%)] współczynnik akumulacji po podaniu dawki 200 mg raz na dobę określony na podstawie AUC wyniósł 1,63 (26,7%). Zmianom FK pirtobrutynibu przypisano trzy czynniki zależne od pacjenta: masę ciała, stężenie albuminy w surowicy i bezwzględną wartość eGFR. Przewiduje się, że zwiększenie masy ciała z 70 kg do 120 kg zwiększy klirens pirtobrutynibu o 24%; przewiduje się, że zmniejszenie bezwzględnej wartości eGFR z 90 ml/min do 30 ml/min zmniejszy klirens pirtobrutynibu o 16%; oraz przewiduje się, że zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy z 40 g/l do 30 g/l zwiększy klirens pirtobrutynibu o 21%. Jest mało prawdopodobne, aby same te czynniki spowodowały znaczące zmiany FK pirtobrutynibu i nie zaleca się modyfikacji dawki.

Średnie (CV%) wartości AUC i C_{max} w stanie równowagi dynamicznej wyniosły odpowiednio 91 100 h*ng/ml (41%) i 6 480 ng/ml (26%) w przypadku podawania w zalecanej dawce 200 mg raz na dobę u pacjentów z nowotworami.

Podczas podawania w zalecanej dawce ekspozycja farmakokinetyczna na pirtobrutynib osiąga wartość, która może przekraczać IC_{96} BTK przy stężeniu minimalnym w przedziale dawkowania,

dzięki czemu pirtobrutynib zapewnia docelowe zahamowanie BTK przez cały okres dawkowania raz na dobę, niezależnie od wewnętrznego tempa obrotu BTK.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność pirtobrutynibu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg wynosi 85,5% u zdrowych osób. Mediana czasu, jaki upływa do momentu osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}), wynosi około 2 godziny zarówno u pacjentów z nowotworami, jak i u zdrowych osób. Wchłanianie nie zależy od wartości pH.

Wpływ pokarmu

Spożycie wysokokalorycznego posiłku o dużej zawartości tłuszczu powodowało u zdrowych osób zmniejszenie wartości C_{max} pirtobrutynibu o 23% i wydłużenie t_{max} o 1 godzinę. Nie miało to wpływu na AUC pirtobrutynibu. Pirtobrutynib może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji pirtobrutynibu w kompartmentcie centralnym wynosi 29,0 l u pacjentów z nowotworami. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 96% i jest niezależny od stężenia w przedziale od 0,5 do 50 μ M. Stopień wiązania z białkami w osoczu pochodzącym od zdrowych osób i od osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosił 96%. Średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,79.

Metabolizm

Pirtobrutynib usuwany jest z organizmu głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. Pirtobrutynib jest metabolizowany do kilku nieaktywnych metabolitów przez CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9. Modyfikacje CYP3A nie miały znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na pirtobrutynib.

Pirtobrutynib hamuje CYP2C8, CYP2C9 oraz CYP3A4 *in vitro* i w stopniu minimalnym hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 lub CYP2D6 w stężeniu 60 μ M. Pirtobrutynib indukuje CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 i CYP2B6 *in vitro*.

Pirtobrutynib hamuje UGT1A1 *in vitro* w stopniu minimalnym, przy czym wartość IC_{50} jest równa 18 μ M.

Podawanie jednocześnie z inhibitorami/substratami białek transportujących

Badania *in vitro* wskazują na to, że pirtobrutynib jest substratem P-gp i BCRP.

Pirtobrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP *in vitro*. W badaniach klinicznych pirtobrutynib wpływał na FK digoksyny, która jest substratem P-gp, oraz rozuwastatyny, która jest substratem BCRP (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Średni pozorny klirens pirtobrutynibu wynosi 2,04 l/h, przy czym efektywny okres półtrwania to około 19 godzin. Po pojedynczym podaniu radioaktywnie znakowanego pirtobrutynibu w dawce 200 mg zdrowym osobom, 37% podanej dawki odzyskano w kale (18% w postaci niezmienionej), a 57% w moczu (10% w postaci niezmienionej).

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa i masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z nowotworami ustalono, że wiek (w przedziale 27-95 lat), rasa, płeć i masa ciała (w przedziale 35,7-152,5 kg) nie mają znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na pirtobrutynib.

Zaburzenia czynności nerek

W analizie FK populacyjnej pacjentów z nowotworami, u pacjentów z łagodnymi (eGFR od 60 do <90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR od 30 do <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek klirens pirtobrutynibu był o 16% do 27% niższy w porównaniu z klirensem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, czego skutkiem była spodziewana ekspozycja w postaci wartości $AUC = 94\ 100\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i $C_{\max} = 6\ 680\ \text{ng}/\text{ml}$ u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (o 16-19% wyższa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek) oraz $AUC = 108\ 000\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i $C_{\max} = 7\ 360\ \text{ng}/\text{ml}$ u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (o 28 do 36% wyższa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek).

W badaniu farmakologii klinicznej z udziałem ochotników bez innych schorzeń pozorny klirens był o 35% niższy u czterech uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do <30 ml/min) w porównaniu z ośmioma uczestnikami z prawidłową czynnością nerek (eGFR $\geq 90\ \text{ml}/\text{min}$), czego skutkiem była ekspozycja w postaci wartości $AUC_{0-\text{inf}} = 115\ 000\ \text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i $C_{\max} = 2\ 980\ \text{ng}/\text{ml}$ (odpowiednio o 62% wyższa i o 7% niższa w porównaniu z prawidłową czynnością nerek).

Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic FK pirtobrutynibu w przypadku jakiegokolwiek stopnia zaburzeń czynności wątroby (według klasy A, B i C w skali Childa-Pugha lub dowolnego stężenia bilirubiny całkowitej i dowolnej aktywności AST). W specjalnym badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby średnie wartości AUC i C_{\max} pirtobrutynibu były podobne u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) wartość AUC była o 15% niższa w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, a wartość C_{\max} była zbliżona. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) wartość AUC pirtobrutynibu była o 21% niższa, a średnia wartość C_{\max} była o 24% niższa w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Frakcja niezwiązana pirtobrutynibu zasadniczo zwiększała się wraz z nasileniem zaburzeń czynności wątroby. W związku z tym po korekcie parametrów ekspozycji farmakokinetycznej na pirtobrutynib względem frakcji niezwiązanej leku, nie zaobserwowano żadnej istotnej klinicznie różnicy dotyczącej parametrów ekspozycji farmakokinetycznej na niezwiązaną frakcję pirtobrutynibu (AUC_u i $C_{\max,u}$) między osobami z dowolnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby a osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki pirtobrutynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych odnotowano zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał zależnej od limfocytów T u szczurów (przy narażeniu stanowiącym 0,69-krotność narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki 200 mg określonym na podstawie wartości AUC) oraz minimalne lub łagodne zmiany rogówkowe u psów (przy narażeniu stanowiącym 0,42-krotność narażenia u ludzi).

Genotoksyczność / rakotwórczość

Pirtobrutynib nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności w komórkach bakteryjnych (test Ames). Pirtobrutynib wykazywał działanie aneugeniczne w dwóch testach mikrojądrowych *in vitro* z zastosowaniem ludzkich limfocytów krwi obwodowej. Pirtobrutynib nie wywierał żadnego wpływu w teście mikrojądrowym *in vivo* w komórkach szpiku kostnego szczurów w dawkach dochodzących do 2 000 mg/kg mc. (dawka pojedyncza), czyli przy narażeniu około 11-

krotnie większym (z uwzględnieniem wartości C_{max} frakcji niezwiązanej u samic zwierząt) od narażenia u ludzi po podaniu dawki 200 mg.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z zastosowaniem pirtobrutynibu.

Działanie embriotoksyczne / teratogenne

W badaniach rozrodczości u zwierząt podanie pirtobrutynibu ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy spowodowało zmniejszenie masy ciała płodów, śmiertelność zarodków i płodów oraz wady rozwojowe u płodów przy narażeniu matek stanowiącym 3,0-krotność narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki 200 mg określonym na podstawie wartości AUC.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności z zastosowaniem pirtobrutynibu. W trwających maksymalnie 3 miesiące badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych pirtobrutynib nie wpływał na męskie narządy rozrodcze przy narażeniu u szczurów i psów stanowiącym odpowiednio 0,69-krotność i 0,42-krotność narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki 200 mg określonym na podstawie wartości AUC. Pirtobrutynib nie wpływał na żeńskie narządy rozrodcze przy narażeniu u szczurów i psów stanowiącym odpowiednio 4,0-krotność i 0,42-krotność narażenia u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Octanoburszynian hydroksypropylometylocelulozy
Celuloza mikrokryształiczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona

Otoczka tabletki

Hypromeloza (hydroksypropylometyloceluloza)
Tytanu dwutlenek
Triacetyna
Indygokarmin (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jaypirca 50 mg, tabletki powlekane

Blistry z polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 28, 30 lub 84 tabletek powlekanych.

Jaypirca 100 mg, tabletki powlekane

Blistry z polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 28, 30, 56, 60, 84 lub 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30 października 2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>