

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

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg pirtobrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

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

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg pirtobrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety

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

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

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

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Jaypirca je určená na perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

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

Krvácanie

U pacientov liečených Jaypircou s trombocytopéniou alebo bez nej sa vyskytli prípady krvácania vrátane smrteľných prípadov. Boli pozorované závažné prípady krvácania stupňa tri alebo vyššieho stupňa vrátane gastrointestinálneho krvácania a intrakraniálneho krvácania. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky krvácania. U pacientov užívajúcich antikoagulanciá alebo antiagreganciá sa môže vyskytnúť zvýšené riziko krvácania. Pri súbežnom podávaní s Jaypircou sa majú zvážiť riziká a prínosy liečby antikoagulanciami alebo antiagreganciami a tiež sa má zvážiť dodatočné sledovanie prejavov a príznakov krvácania. Užívanie Jaypircy s warfarínom alebo inými antagonistami vitamínu K nebolo skúmané. V prípadoch krvácania stupňa 3 alebo 4 môže byť potrebné prerušenie podávania lieku (pozri časť 4.2).

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

Cytopénie

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

Fibrilácia/ flutter predsiení

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

Druhé primárne zhubné nádory

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

Syndróm rozpadu nádoru

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

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku a u mužov

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

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pirtobrutinib sa primárne metabolizuje pomocou CYP3A4, UGT1A8 a UGT1A9.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku pirtobrutinibu

Inhibítory CYP3A

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

Induktory CYP3A

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

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi protónovej pumpy

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

Účinky pirtobrutinibu na farmakokinetiku iných liekov (zvýšenie plazmatickej koncentrácie)

Substráty CYP2C8

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

Substráty BCRP

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

P-gp substráty

Pirtobrutinib je slabý inhibítor P-gp. Pirtobrutinib zvýšil AUC digoxínu (P-gp substrát) o 35 % a jeho C_{max} o 55 %. Preto môže **pirtobrutinib zvyšovať plazmatické koncentrácie P-gp substrátov**. Ak sa nemožno

vyhnúť súbežnému podávaniu s P-gp substrátmi s úzkym terapeutickým indexom (napr. dabigatran etexilát a digoxín), má sa zväziť dôkladný klinický monitoring.

Substráty CYP2C19

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

Substráty CYP3A

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/ antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku pirtobrutinibu na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie reakcie akéhokoľvek stupňa sú: únava (26,3 %), neutropénia (22,8 %), hnačka (22,1 %) a kontúzia (19,0 %).

Najčastejšie závažné (stupeň ≥ 3) nežiaduce reakcie sú: neutropénia (19,7 %), anémia (7,9 %) a trombocytopenia (6,6 %).

Frekvencia prerušenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií je 1,2 % a frekvencia zníženia dávky v dôsledku nežiaducich reakcií je 3,3 %.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (pozorované u viac ako 2 pacientov) vedúce ku zníženiu dávky sú neutropénia (1,8 %), únava (0,4 %), trombocytopenia (0,3 %), anémia (0,3 %) a vyrážka (0,3 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie (pozorované u viac ako 2 pacientov) vedúce k prerušeniu podávania lieku sú neutropénia (0,4 %) a zápal pľúc (0,3 %).

Závažné nežiaduce reakcie súvisiace s Jaypircou sa vyskytli u 11,3 % pacientov a najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u ≥ 1 % pacientov) boli zápal pľúc (4,7 %), neutropénia (2,2 %), anémia (1,7 %) a infekcia močových ciest (1,0 %).

Fatálne nežiaduce reakcie boli pozorované u 0,3 % pacientov (2 pacientov) so zápalom pľúc a u 0,1 % pacientov (1 pacienta) s krvácaním.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka č. 1 uvádza zoznam nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions = ADR) z údajov z klinickej štúdie s Jaypircou v monoterapii. Tieto ADR sa zakladajú na súhrnných údajoch od 583 pacientov liečených Jaypircou v monoterapii s počiatočnou dávkou 200 mg QD bez zvyšovania dávky v klinickej štúdiu fázy 1/2. Pacienti boli liečení na MCL, chronická lymfocytová leukémia/lymfóm z malých lymfocytov (CLL/SLL) a iné non-Hodgkinove lymfómy (NHL). Pacienti boli vystavení Jaypirce počas mediánu trvania 8 mesiacov. ADR sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Frekvenčné skupiny sú definované podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov). V rámci každej frekvenčnej skupiny sú ADR uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 1: ADR pacientov liečených Jaypircou v monoterapii^a v dávke 200 mg QD

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	ADR	Frekvenčná kategória (%) (všetky stupne)	Stupeň $\geq 3^c$ (%)
Infekcie a nákazy	zápal pľúc	časté (8,2)	5,1
	infekcia močových ciest	časté (6,9)	0,7
	infekcia horných dýchacích ciest	časté (5,0)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia ^b	veľmi časté (22,1)	19,2
	trombocytopenia ^b	veľmi časté (12,9)	7,0
	anémia ^b	veľmi časté (14,4)	8,2
	lymfocytóza ^b	časté (5,1)	3,1
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté (9,8)	0,3
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	atriálna fibrilácia/ flutter predsiení	časté (2,7)	1,0
Poruchy ciev	krvácanie ^b	veľmi časté (16,8)	2,4
	hematúria	časté (3,1)	0,0
	epistaxa	časté (3,8)	0,2
	hematóm	časté (1,9)	0,2
	tvorba modrín	veľmi časté (21,8)	
	kontúzia	veľmi časté (18,2)	
	petéchie	časté (4,6)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté (19,9)	0,9
	bolesť brucha	veľmi časté (10,3)	1,0

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	ADR	Frekvenčná kategória (%) (všetky stupne)	Stupeň ≥ 3 ^c (%)
	nevoľnosť	veľmi časté (14,1)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^b	veľmi časté (11,7)	0,3
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	veľmi časté (12,2)	0,5
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavy	veľmi časté (23,7)	1,2

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

^b zahŕňa termíny viacerých nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

V štúdií fázy 1, v ktorej pacientom podávali opakované dávky až do 300 mg raz denne, nebola dosiahnutá žiadna maximálna tolerovaná dávka. V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi nebola pri podávaní maximálnej jednorazovej dávky 900 mg pozorovaná žiadna toxicita súvisiaca s dávkou. Prejavy a príznaky predávkovania pirtobrutinibom neboli doteraz stanovené a neexistuje žiadna konkrétna liečba predávkovania pirtobrutinibom.

Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, pozorne sledujte a poskytnite im vhodnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Pirtobrutinib je reverzibilný, nekovalentný inhibítor BTK. BTK je signálny proteín dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. V B-bunkách vedie signalizácia BTK k aktivácii dráh potrebných na proliferáciu, prenos, chemotaxiu a adhéziu B-buniek. Pirtobrutinib sa viaže na divoký typ BTK, ako aj na BTK nesúce mutácie C481, čo vedie k inhibícii aktivity BTK kinázy.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Účinok jednorazovej 900 mg dávky pirtobrutinibu na korigovaný QT (QTc) interval bol hodnotený v štúdií s placebom a pozitívnymi kontrolnými liekmi u 30 zdravých osôb. Zvolená dávka sa rovná dávke približne 2-krát vyššej než sú koncentrácie dosiahnuté v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 200 mg raz denne. Pirtobrutinib nemá žiaden klinicky významný účinok na zmenu QT korigovaného na srdcovú frekvenciu

pomocou intervalu Fridericiovho vzorca (QTcF) (t.j. > 10 ms) a medzi expozíciou pirtobrutinibu a zmenou QTc intervalu nebola žiadna súvislosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

Zatiaľ čo analýzy podskupín predstavujú obmedzený počet pacientov, klinicky významné výsledky účinnosti boli pozorované vo všetkých dôležitých podskupinách vrátane pacientov, ktorí prerušili predchádzajúcu liečbu inhibítorom BTK z dôvodu intolerancie alebo progresie a bez ohľadu na počet a typ predchádzajúcej liečby.

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

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

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, NE= nehodnotiteľné, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď. Dátum ukončenia zberu údajov: 29. júl 2022. Medián doby sledovania trvania odpovede bol 12,68 mesiaca.

Pediatrická populácia

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

Podmienečné schválenie

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Pri odporúčanej dávke 200 mg raz denne bola u onkologických pacientov priemerná AUC (CV %) rovnovážneho stavu 91 100 h*ng/ml (41 %) a priemerná hodnota C_{max} bola 6 480 ng/ml (26 %).

Pri odporúčanom dávkovaní dosahuje pirtobrutinib farmakokinetické expozície, ktoré môžu prekročiť BTK IC₉₆ v minimálnom čase, a tak dodať posilňujúcu BTK cieľovú inhibíciu počas celého obdobia s dávkou raz denne, bez ohľadu na vnútornú rýchlosť obnovy BTK.

Absorpcia

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

Účinnok jedla

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

Distribúcia

Priemerný zdanlivý centrálny objem distribúcie pirtobrutinibu je u onkologických pacientov 29,0 l. Väzba na plazmatické proteíny je 96 % a nezávisí od koncentrácie medzi 0,5 a 50 μM . V plazme zdravých osôb a osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek bola väzba na proteíny 96 %. Priemerný pomer krvi a plazmy je 0,79.

Biotransformácia

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

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

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

Súbežné podávanie s transportnými substrátmi/inhibítormi

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

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

Eliminácia

Priemerný zdanlivý klírens pirtobrutinibu je 2,04 l/h s účinným polčasom približne 19 hodín. Po jednorazovej rádioaktívne označenej dávke pirtobrutinibu 200 mg u zdravých osôb sa 37 % dávky vylúčilo v stolici (18 % v nezmenenej forme) a 57 % v moči (10 % v nezmenenej forme).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, rasa a telesná hmotnosť

Na základe analýzy farmakokinetiky populácie u onkologických pacientov nemali vek (rozsah 27-95 rokov), rasa, pohlavie ani telesná hmotnosť (rozsah 35,7-152,5 kg) žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu pirtobrutinibu.

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách s opakovanými dávkami bolo u potkanov pozorované zníženie protilátkovej odpovede závislej od T-buniek (pri 0,69-násobku expozičie u ľudí pri odporúčanej dávke 200 mg na základe AUC) a minimálne až mierne lézie rohovky u psov (pri 0,42-násobnej expozičii u ľudí).

Genotoxicita / karcinogenita

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s pirtobrutinibom.

Embryotoxicita/ teratogenita

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

Reprodukčná toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

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

Filmový obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý
triacetín
indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jaypirca 50 mg filmom obalené tablety

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

Jaypirca 100 mg filmom obalené tablety

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30. októbra 2023

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