

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Jaypirca, 100 mg, film tablete

INN: pirtobrutinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg pirtobrutiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 77 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Plava okrugla tableta prečnika 10 mm, sa utisnutom oznakom "Lilly 100" na jednoj strani i "7026" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Jaypirca je kao monoterapija indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim ili refraktornim limfomom mantle ćelija (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) koji su prethodno lečeni inhibitorom Brutonove tirozin kinaze (BTK).

Lek Jaypirca je kao monoterapija indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnom ili refraktornom hroničnom limfocitnom leukemijom (engl. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) koji su prethodno lečeni inhibitorom BTK.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Jaypirca trebalo bi da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u terapiji kancera.

Doziranje

Preporučena doza pirtobrutiniba je 200 mg jednom dnevno.

Primena leka Jaypirca se mora prekinuti do ublažavanja simptoma na gradus 1 ili na početnu vrednost, u slučaju da se kod pacijenta dogodi neko od sledećih stanja:

- Neutropenija gradusa 3 sa povišenom telesnom temperaturom i/ili infekcijom
- Neutropenija gradusa 4 koja traje ≥ 7 dana
- Trombocitopenija gradusa 3 sa krvarenjem
- Trombocitopenija gradusa 4
- Nehematološka toksičnost gradusa 3 ili 4

Asimptomatska limfocitoza se ne smatra neželjenom reakcijom, a pacijenti kod kojih se javi mogu da nastave sa uzimanjem leka Jaypirca.

U kliničkim studijama, kod ograničenog broja pacijenata neželjene reakcije su bile kontrolisane smanjenjem doze (videti odeljak 5.1).

Terapiju treba nastaviti do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti za pacijenta.

Propuštena doza

Ukoliko je pacijent propustio da uzme propisanu dozu i prošlo je više od 12 sati, pacijenta treba uputiti da sledeću dozu uzme u predviđeno vreme po uobičajenom rasporedu doziranja; dodatna doza se ne sme uzimati. U slučaju povraćanja, pacijent ne sme da uzme dodatnu dozu već nastavlja sa sledećom dozom prema utvrđenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenta (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Nema dostupnih podataka za pacijente koji su na hemodijalizi (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost uzimanja leka Jaypirca kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Jaypirca je namenjen za oralnu upotrebu.

Tabletu treba progutati celu sa čašom vode kako bi se obezbedilo odgovarajuće dejstvo (pacijenti ne smeju žvakati, drobiti ili lomiti tablete pre nego što ih progutaju). Tableta se može uzeti sa obrokom ili nezavisno od njega. Pacijentima treba savetovati da uzimaju dozu leka svakog dana u približno isto vreme.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi

Infekcije

Kod pacijenata koji su lečeni lekom Jaypirca javile su se teške infekcije, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Najčešće prijavljene infekcije gradusa 3 ili većeg su bile pneumonija, COVID-19 pneumonija, COVID-19 i sepsa. Profilaktička antimikrobna terapija se može razmotriti kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od oportunističkih infekcija. Na osnovu gradusa infekcije i zavisno od toga da li se pojavila sa neutropenijom, može biti potrebno privremeno prekinuti terapiju ovim lekom (videti odeljak 4.2).

Hemoragija

Kod pacijenata lečenih lekom Jaypirca javili su se slučajevi krvarenja, sa trombocitopenijom ili bez nje, uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Zabeleženi su slučajevi velikih krvarenja gradusa 3 ili većeg, uključujući gastrointestinalno krvarenje i intrakranijalnu hemoragiju. Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja. Pacijenti koji uzimaju antikoagulanse ili lekove koji inhibiraju agregaciju trombocita mogu biti pod povećanim rizikom od hemoragije. Kada se antikoagulansi ili lekovi koji

inhibiraju agregaciju trombocita primenjuju istovremeno sa lekom Jaypirca treba razmotriti rizike i koristi od takve terapije i uzeti u obzir dodatno praćenje pacijenata zbog mogućih znakova i simptoma krvarenja.

Uzimanje leka Jaypirca sa varfarinom i drugim antagonistima vitamina K nije bilo ispitivano.

U slučajevima krvarenja gradusa 3 ili 4 može biti potrebno da se terapija ovim lekom obustavi (videti odeljak 4.2).

U zavisnosti od vrste hirurške intervencije i rizika od krvarenja, trebalo bi razmotriti odnos koristi i rizika od obustavljanja uzimanja leka Jaypirca tokom 3 do 5 dana pre i posle hirurške intervencije.

Citopenije

Kod pacijenata koji su lečeni lekom Jaypirca javile su se citopenije gradusa 3 ili 4 uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Tokom terapije kod pacijenata treba pratiti kompletnu krvnu sliku u skladu sa medicinskim indikacijama. Zavisno od gradusa i težine citopenije može biti potrebno obustaviti terapiju ovim lekom (videti odeljak 4.2).

Atrijalna fibrilacija/undulacija

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Jaypirca zabeležena je atrijalna fibrilacija i atrijalna undulacija, naročito kod pacijenata koji u anamnezi imaju atrijalnu fibrilaciju i/ili višestruke kardiovaskularne komorbiditete. Potrebno je pratiti pacijente na moguće znakove i simptome atrijalne fibrilacije i atrijalne undulacije; uraditi elektrokardiogram kada je medicinski indikovano. Zavisno od gradusa i težine atrijalne fibrilacije/atrijalne undulacije može biti potrebno obustaviti terapiju ovim lekom (videti odeljak 4.2).

Druge primarne maligne bolesti

Druge primarne maligne bolesti su se često javljale kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Jaypirca, od kojih su najčešći bili nemelanomski kanceri kože. Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave kancera kože i savetovati im da se zaštite od izlaganja sunčevim zracima.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) je retko prijavljiv tokom terapije lekom Jaypirca. Pacijenti koji su pre započinjanja terapije imali tumor sa velikim tumorskim opterećenjem (engl. *high tumour burden*) su pod visokim rizikom od TLS. Pacijente treba proceniti u pogledu mogućeg rizika za TLS i pažljivo ih pratiti prema kliničkim indikacijama.

Kontracepcija kod muškaraca i žena u reproduktivnom periodu

Na osnovu rezultata studija sprovedenih na životinjama i genotoksičnosti usled upotrebe pirtobrutiniba (videti odeljak 5.3), pirtobrutinib može izazvati oštećenja ploda kada se primenjuje trudnicama. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom lečenja i još 5 nedelja nakon uzimanja poslednje doze leka Jaypirca. Muškarcima se savetuje da koriste efikasnu metodu kontracepcije i da ne planiraju potomstvo tokom terapije ovim lekom i još 3 meseca nakon uzimanja poslednje doze leka Jaypirca (videti odeljak 4.6).

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili sa glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dnevnoj dozi od 200 mg, tj. suštinski je 'bez natrijuma'.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pirtobrutinib se prvenstveno metaboliše posredstvom CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku pirtobrutiniba

CYP3A inhibitori

Primena itraconazola, snažnog CYP3A4 inhibitora, u kliničkoj studiji je povećala vrednost AUC pirtobrutiniba za 48 %, a nije promenila vrednost C_{max} pirtobrutiniba. Ovo povećanje izloženosti pirtobrutiniba nema klinički značaj. Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu leka Jaypirca pri primeni CYP3A inhibitora.

CYP3A induktori

Primena rifampina, snažnog CYP3A induktora, u kliničkoj studiji je smanjila vrednost AUC pirtobrutiniba za 71% i vrednost C_{max} za 42%. Iako se ne očekuje da bi ovo smanjenje izloženosti pirtobrutiniba moglo biti klinički značajno, primenu snažnih CYP3A induktora (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) bi trebalo izbegavati ukoliko je to moguće, tokom terapije pirtobrutiniba.

Istovremena primena sa lekovima koji su inhibitori protonske pumpe

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici pirtobrutiniba kada se upotrebljava istovremeno sa omeprazolom, inhibitorom protonske pumpe.

Uticaj pirtobrutiniba na farmakokinetiku drugih lekova (povećanje koncentracije u plazmi)

CYP2C8 supstrati

Pirtobrutinib je umereni CYP2C8 inhibitor. Primena pirtobrutiniba povećala je vrednost AUC repaglinida (CYP2C8 supstrat) za 130% i vrednost C_{max} za 98%. Zbog toga, pošto pirtobrutinib može povećati koncentracije CYP2C8 supstrata u plazmi, savetuje se oprez ukoliko se istovremeno sa pirtobrutinibom primenjuju CYP2C8 supstrati (npr. repaglinid, dasabuvir, seleksipag, rosiglitazon, pioglitazon i montelukast).

Supstrati BCRP

Pirtobrutinib je umereni inhibitor proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Primena pirtobrutiniba povećala je vrednost AUC rosvastatina (BCRP supstrat) za 140% i vrednost C_{max} za 146%. Zbog toga, s obzirom na to da pirtobrutinib može povećati koncentracije BCRP supstrata u plazmi, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni sa BCRP supstratima (npr. sa rosvastatinom). Ako se ne može izbeći istovremena primena BCRP supstrata sa uskom terapijskom širinom (npr. velike doze metotreksata, mitoksantrona) treba uzeti u obzir pažljivo kliničko praćenje.

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Pirtobrutinib je slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Primena pirtobrutiniba povećala je vrednost AUC digoksina (P-gp supstrat) za 35% i vrednost C_{max} za 55%. Prema tome, pirtobrutinib može povećati koncentracije P-gp supstrata u plazmi. Ako se ne može izbeći istovremena primena P-gp supstrata sa uskom terapijskom širinom (npr. dabigatran eteksilat i digoksin) treba uzeti u obzir pažljivo kliničko praćenje.

CYP2C19 supstrati

Pirtobrutinib je slab CYP2C19 inhibitor. Primena pirtobrutiniba povećala je vrednost AUC omeprazola (CYP2C19 supstrat) za 56% i vrednost C_{max} za 49%. Prema tome, pirtobrutinib može povećati koncentracije CYP2C19 supstrata u plazmi. Ako se ne može izbeći istovremena primena CYP2C19 supstrata sa uskom terapijskom širinom (npr. fenobarbital i mefenitoin) treba uzeti u obzir pažljivo kliničko praćenje.

CYP3A supstrati

Pirtobrutinib je slab CYP3A inhibitor. Primena pirtobrutiniba povećala je vrednost AUC oralno primenjenog midazolama (osetljiv CYP3A supstrat) za 70% i vrednost C_{max} za 58%. Pirtobrutinib nije pokazao klinički značajan uticaj na izloženost intravenski primenjenog midazolama. Prema tome, pirtobrutinib može povećati koncentracije CYP3A supstrata u plazmi. Ako se ne može izbeći istovremena primena CYP3A supstrata sa uskom terapijskom širinom (npr. alfentanil, midazolam, takrolimus) treba uzeti u obzir pažljivo kliničko praćenje.

4.6 Trudnoća, dojenje i polodnost

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Na osnovu nalaza kod životinja i genotoksičnosti pirtobrutiniba (videti odeljak 5.3), pirtobrutinib može izazvati oštećenja fetusa kada se primenjuje trudnicama. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom lečenja i još 5 nedelja nakon poslednje uzete doze leka Jaypirca. Muškarcima se savetuje da koriste efikasnu metodu kontracepcije i da ne planiraju potomstvo tokom lečenja i još 3 meseca nakon poslednje doze leka (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primeni leka Jaypirca kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek Jaypirca ne treba uzimati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se pirtobrutinib izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče koje doji. Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Jaypirca i još jednu nedelju nakon poslednje uzete doze leka Jaypirca.

Plodnost

Nema podataka o uticaju pirtobrutiniba na plodnost kod ljudi.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Jaypirca ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom terapije lekom Jaypirca kod nekih pacijenata su prijavljeni umor, vrtoglavica i astenija, što bi trebalo uzeti u obzir pri proceni pacijentove sposobnosti da upravlja vozilima ili da rukuje mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije bilo kog gradusa su: neutropenija (27,7 %), umor (26,2 %), dijareja (23,8 %), anemija (20,7 %), osip (18,4 %) i kontuzija (17,8 %).

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

Učestalost prekida primene terapije zbog neželjenih reakcija je 4,2 %, a učestalost smanjenja doze zbog neželjenih reakcija je 4,8 %.

Najčešće neželjene reakcije (prijavljene kod više od 2 pacijenta) koje su dovele do smanjenja doze su neutropenija (2,5 %), osip (0,6 %), dijareja (0,4 %), umor (0,4 %) i trombocitopenija (0,4 %). Najčešće neželjene reakcije (prijavljene kod više od 2 pacijenta) koje su dovele do prekida doziranja leka su neutropenija (1,0 %), anemija (1,0 %), pneumonija (0,9 %), trombocitopenija (0,7 %) i osip (0,4 %).

Ozbiljne neželjene reakcije povezane sa lekom Jaypirca javile su se kod 19,4 % pacijenata, a najčešće ozbiljne neželjene reakcije (koje se javljaju kod ≥ 1 % pacijenata) su bile pneumonija (8,0 %), neutropenija (3,2 %), anemija (2,6 %), atrijalna fibrilacija/atrijalna undulacija (1,3 %) i infekcija urinarnog trakta (1,0 %).

Neželjene reakcije sa smrtnim ishodom su zabeležene kod 0,4 % pacijenata (3 pacijenta) zbog pneumonije, kod 0,3% pacijenata (2 pacijenta) zbog hemoragije i kod 0,1 % pacijenata (1 pacijent) zbog infekcije urinarnog trakta..

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 se navode neželjene reakcije povezane sa lekom Jaypirca koji je primenjen kao monoterapija, prema podacima iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja leka. Neželjene reakcije identifikovane tokom kliničkih ispitivanja se zasnivaju na objedinjenim podacima prikupljenim kod 690 pacijenta koji su bili na terapiji lekom Jaypirca u monoterapiji sa početnom dozom od 200 mg jednom dnevno, bez povećanja doze, u kliničkoj studiji faze 1/2 i na podacima pacijenata koji su u studiji faze 3 bili lečeni lekom Jaypirca u monoterapiji u dozi od 200 mg jednom dnevno. Pacijenti su bili na terapiji zbog limfoma mantle ćelija (MCL), hronične limfocitne leukemije/limfoma malih limfocita (engl. *chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma*, CLL/SLL) i drugih oblika ne-Hodgkin-ovih limfoma (NHL). Pacijenti su bili

izloženi leku Jaypirca tokom medijane trajanja od 12 meseci. Neželjene reakcije su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Na osnovu učestalosti neželjenih reakcija, grupe su određene prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); veoma retko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalost neželjenih reakcija je prikazana prema opadajućem redosledu ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Jaypirca^a

Klasa sistema organa (MedDRA)	Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti (%) (Svi gradusi)	Gradus $\geq 3^c$ (%)
Infekcije i infestacije	Pneumonija	Veoma često (13,8)	9,0
	Infekcija gornjeg respiratornog trakta	Veoma često (10,1)	0,1
	Infekcija urinarnog trakta	Često (9,9)	1,4
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija ^b	Veoma često (27,7)	23,9
	Anemija ^b	Veoma često (20,7)	11,2
	Trombocitopenija ^b	Veoma često (16,8)	9,7
	Limfocitoza ^b	Često (6,4)	3,9
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često (12,6)	0,7
Kardiološki poremećaji	Atrijalna fibrilacija/atrijalna undulacija	Često (3,8)	1,7
Vaskularni poremećaji	Hemoragija ^b	Veoma često (20,3)	2,8
	Epistaksa	Često (5,2)	0
	Hematurija	Često (4,5)	0,1
	Hematomi	Često (1,7)	0,1
	Konjuktivalna hemoragija	Često (1,7)	0,1
	Stvaranje modrica ^b	Veoma često (19,7)	0,3
	Kontuzija	Veoma često (17,8)	0,1
	Petehije	Često (5,7)	0
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često (23,8)	1,0
	Mučnina	Veoma često (16,7)	0,4
	Abdominalni bol	Veoma često (10,4)	1,0
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane koncentracije enzima jetre	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip ^b	Veoma često (18,4)	1,2
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Veoma često (14,6)	1,2
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor	Veoma često (26,2)	1,9
	Periferni edem	Veoma često (11,6)	0,3

^a Učestalosti su dobijene kod pacijenata sa B-ćelijskim malignim bolestima koji su bili izloženi leku Jaypirca

^b Uključuje više pojmova za neželjene reakcije

^c Procena gradusa za težinu reakcije se zasniva na terminologiji za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verzija 5.0

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

U studiji faze 1 u kojoj su pacijenti primali ponovljene doze do 300 mg jednom dnevno nije dostignuta maksimalna podnošljiva doza. U studijama sa zdravim ispitanicima nije primećena povezanost doze sa toksičnošću kada je primenjena maksimalna pojedinačna doza od 900 mg. Znaci i simptomi predoziranja pirtobrutinibom nisu ustanovljeni i ne postoji specifična terapija kod predoziranja pirtobrutinibom. U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti i primeniti odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastični lekovi, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EL05

Mehanizam dejstva

Pirtobrutinib je reverzibilni inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK) koji ne formira kovalentnu vezu. BTK je protein signalnih puteva B-ćelijskih receptora za antigene (engl. *B-cell antigen receptor*, BCR) i receptora za citokine. BTK signalizacija preko B-ćelijskih receptora ima za rezultat aktivaciju puteva neophodnih za proliferaciju, premeštanje, hemotaksu i adheziju B-ćelija. Pirtobrutinib se vezuje za nemutiranu vrstu (engl. *wild - type*) BTK kao i za BTK sa skrivenim C481 mutacijama što dovodi do inhibicije aktivnosti BTK kinaze.

Farmakodinamsko dejstvo

Elektrofiziologija srca

Uticaj jedne doze pirtobrutiniba od 900 mg na korigovani QT (QTc) interval bio je procenjen u studiji sa placebom i pozitivnim kontrolama kod 30 zdravih ispitanika. Pri toj odabranoj dozi se postiže približno 2 puta veća koncentracija od koncentracije koja se postiže u stanju ravnoteže pri primeni preporučene doze od 200 mg jednom dnevno. Pirtobrutinib nije imao klinički značajan uticaj na promenu QT intervala, korigovanog za brzinu rada srca prema formuli *Fridericia* za (QTcF) interval (tj. > 10 ms) i nije postojao međuzavisni odnos između koncentracije pirtobrutiniba i promene QTc intervala.

Klinička efikasnost i bezbednost

Limfom mantle ćelija

Efikasnost leka Jaypirca je procenjena kod odraslih pacijenata sa limfomom mantle ćelija (MCL) u multicentričnoj, otvorenoj studiji faze 1/2, sa jednom grupom: Studija 18001 (BRUIN). Studija je obuhvatila dve faze: u fazi 1 je ispitivano povećanje doza (eskalacija), u kojoj se doza pirtobrutiniba u monoterapiji kretala u rasponu doza od 25 mg do 300 mg jednom dnevno, a u fazi 2 je ispitivana primena (ekspanzija) preporučene doze. Primarni cilj studije u fazi 1 je bio da se odredi preporučena doza pirtobrutiniba za primenu u fazi 2, za koju je ustanovljeno da iznosi 200 mg jednom dnevno, pri čemu maksimalna podnošljiva doza nije utvrđena. Primarni cilj studije u fazi 2 je bio da se oceni anti-tumorska aktivnost pirtobrutiniba na osnovu ukupne stope odgovora koju je dalje procenio nezavisni komitet za procenu. Pacijenti su svakodnevno uzimali lek Jaypirca oralnim putem sve do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti.

U studiju 18001 uključeno je ukupno 164 pacijenta koji su bili na terapiji sa dijagnozom MCL, a primarna analiza radi procene efikasnosti se zasnivala na rezultatima prikupljenim kod prvih 90 pacijenata uključenih u terapiju sa MCL, kod kojih bolest nije zahvatila centralni nervni sistem (CNS), a koji su prethodno bili na terapiji BTK inhibitorom i koji su primili jednu ili više doza leka Jaypirca i kod kojih se bolest radiografski mogla proceniti na najmanje jednom mestu. Medijana starosti je bila 70 godina (opseg: od 46 do 87 godina), 80 % su bili muškarci, 84,4 % su bili pripadnici bele rase, 67,8 % je na početku imalo funkcionalni status prema ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skali koji je bio jednak 0, a 31,1 % je imalo ECOG funkcionalni status koji je bio jednak 1. Medijana broja prethodnih linija lečenja kod pacijenata je bila 3 (opseg: od 1 do 8), s tim da je razlog za prekid poslednje terapije BTK inhibitorom bio progresija bolesti kod 81,1 % pacijenata i nepodnošljivost terapije kod 13,3 % pacijenata. 95,6 % pacijenata je prethodno primilo anti-CD20 terapiju, 87,8 % hemioterapiju, 18,9 % autolognu transplantaciju matičnih

ćelija, 4,4 % alogenu transplantaciju matičnih ćelija, 15,6 % je prethodno primilo BCL2 inhibitor, a 4,4 % je prethodno primilo terapiju T-ćelija himernog antigenskog receptora (engl. *chimeric antigen receptor-modified T cells*, CAR-T). 38,9 % pacijenata je pokazalo ekstrapodalnu proširenu bolest, a 26,7 % je imalo tumorsku masu od 5 cm ili veću. Prema pojednostavljenom internacionalnom prognostičkom indeksu za MCL (engl. *Simplified MCL International Prognostic Index*, sMIPI) 22,2 %, pacijenata je imalo skor malog rizika, 55,6 % skor intermedijarnog rizika, a 22,2% skor velikog rizika.

Od 164 pacijenta uključenih u studiju 18001, kod 9 pacijenata je doza smanjena, uključujući 6 ispitanika koji su odgovorili na terapiju i koji su mogli da ostanu na terapiji i da održavaju dugotrajan odgovor nakon smanjenja doza na 150 mg jednom dnevno (3), na 100 mg jednom dnevno (2) i na 50 mg jednom dnevno (1).

Efikasnost leka Jaypirca se zasnivala na odgovoru koji je procenjen prema kriterijumima klasifikacije Lugano 2014 za maligni limfom. Rezultati za efikasnost kod pacijenata koji su prethodno primili najmanje jedan BTK inhibitor i koji su uključeni u primarnu analizu su sažeto prikazani u Tabeli 2. Od 90 pacijenata u primarnoj analizi, 79 je primilo najmanje 1 dozu od 200 mg jednom dnevno. Od tih 79 pacijenata, njih 77 je započelo lečenje dozom od 200 mg jednom dnevno, kod 1 pacijenta je doza povećana sa manje doze, i kod 1 pacijenta je doza smanjena sa veće doze. Medijana trajanja lečenja je iznosila 5,24 meseca (opseg: od 0,2 do 39,6 meseci). Kod 51 ispitanika sa odgovorom, medijana vremena do odgovora je iznosila 1,84 meseca (opseg: od 1,0 do 7,5 meseci).

Iako su analize podgrupa prikazane na ograničenom broju pacijenata, klinički značajni rezultati za efikasnost su primećeni u važnim podgrupama, uključujući pacijente koji su prekidali prethodnu terapiju BTK inhibitorom zbog nepodnošljivosti ili progresije bolesti i bez obzira na broj i vrstu prethodnih terapija.

Tabela 2: Sažetak podataka za efikasnost u studiji 18001 za pacijente sa MCL koji su prethodno primili najmanje jedan BTK inhibitor

	Pirtobrutinib N=90
Stopa objektivnog odgovora (potpuni odgovor + parcijalni odgovor)	
Stopa – procenat (95 % CI)	56,7 (45,8; 67,1)
Potpuni odgovor – procenat	18,9
Parcijalni odgovor – procenat	37,8
Trajanje odgovora	
Medijana - meseci (95 % CI)	17,61 (7,29; 27,24)

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti.

Datum preseka podataka: 29 juli 2022. Medijana vremena praćenja trajanja odgovora je iznosila 12,68 meseci.

Hronična limfocitna leukemija

Efikasnost leka Jaypirca kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) prethodno lečenih BTK inhibitorom procenjena je u randomizovanoj, multicentričnoj, internacionalnoj, otvorenoj, aktivnim lekom kontrolisanoj studiji (BRUIN CLL-321, ispitivanje 20020). U ispitivanje je bilo uključeno 238 pacijenata sa CLL/SLL koji su prethodno lečeni BTK inhibitorom. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju lek Jaypirca u dozi od 200 mg koja se daje oralno jednom dnevno do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, ili da primaju jednu od sledećih terapija prema izboru ispitivača:

- Idelalisib plus rituksimab (IR): idelalisib u dozi od 150 mg oralno dva puta dnevno do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti u kombinaciji sa 8 infuzija rituksimaba (375 mg/m² intravenski 1. dana 1. ciklusa, nakon čega sledi 500 mg/m² svake 2 nedelje za sledeće 4 doze, a zatim svake 4 nedelje za sledeće 3 doze), pri čemu je jedan ciklus traje 28 dana.
- Bendamustin plus rituksimab (BR): bendamustin u dozi od 70 mg/m² intravenski (1. i 2. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) u kombinaciji sa rituksimabom (375 mg/m² intravenski 1. dana 1. ciklusa, a zatim 500 mg/m² 1. dana svakog sledećeg ciklusa) tokom do 6 ciklusa.

Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu delecije 17p (da/ne) i prethodnoj primeni venetoklaksa (da/ne). Od ukupno 238 pacijenata, 119 je određeno da prima monoterapiju lekom Jaypirca, 82 pacijenta da prima idelalisib plus rituksimab (IR), a 37 da prima bendamustin plus rituksimab (BR). Nakon potvrđene progresije bolesti, pacijenti randomizovani na protokol IR ili BR mogli su preći na monoterapiju lekom Jaypirca. Početne karakteristike su bile slične u svim terapijskim grupama. Sveukupno, medijana starosti je bila 67 godina (opseg: 42 do 90 godina), 70 % pacijenata bilo je muškog pola, a 81 % su bili pripadnici bele rase. Početni funkcionalni status prema ECOG skali je bio 0 ili 1 kod 93% pacijenata, a 44 % pacijenata je imalo bolest stadijuma III ili IV prema *Rai* klasifikaciji. Među onim pacijentima za koje su bili dostupni rezultati centralnog testiranja, 57 % (101 od 176 pacijenata) je imalo deleciju 17p i/ili mutaciju gena TP53, 86 % (164 od 190 pacijenata) je imalo nemutiran gen IGHV, a 65 % (97 od 149 pacijenata) je imalo kompleksni kariotip.

Medijana broja prethodnih linija lečenja kod pacijenata je bila 3 (opseg: 1 do 13), pri čemu je 57 % pacijenata imalo najmanje 3 prethodne terapije, a 51 % pacijenata je imalo prethodnu terapiju inhibitorom BCL2. Najčešće prethodno primenjivani BTK inhibitori bili su ibrutinib (87 %), akalabrutinib (16 %) i zanubrutinib (7 %). 70 % pacijenata je prekinulo terapiju poslednjim BTK inhibitorom zbog refraktornosti ili progresivne bolesti, 15 % pacijenata je prekinulo terapiju zbog toksičnosti, a 15 % je prekinulo terapiju iz drugih razloga.

Efikasnost se zasnivala na preživljavanju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) pri monoterapiji pirtobrutinibom u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača, prema proceni nezavisnog komiteta za procenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). U studiji je postignut primarni ishod u unapred određenom vremenu finalne analize za PFS prema proceni IRC (datum preseka podataka: 29. avgust 2023.). U ažuriranoj analizi (datum preseka podataka: 29. avgust 2024.) sa medijanom praćenja od 19,4 meseci (opseg: 0,03 do 33,3 meseca) za pirtobrutinib i 17,7 meseci (opseg: 0,03 do 27,9 meseci) za terapiju po izboru ispitivača, primećeno je poboljšanje PFS prema proceni IRC pri terapiji pirtobrutinibom u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača, što je bilo u skladu sa rezultatima primarne analize. Klinički značajni rezultati za efikasnost u korist pirtobrutiniba uočeni su u svim važnim podgrupama, uključujući pacijente koji su prekidali terapiju prethodnim BTK inhibitorom zbog nepodnošljivosti ili progresije bolesti, i bez obzira na broj i vrstu prethodnih terapija. Rezultati za efikasnost su prikazani u Tabeli 3. *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS prikazana je na Slici 1.

Tabela 3: Rezultati za efikasnost prema proceni IRC kod pacijenata sa CLL koji su prethodno lečeni BTK inhibitorom – ITT populacija (ispitivanje 20020)

	Pirtobrutinib 200 mg jednom dnevno (N = 119)	Idelalisib plus rituksimab ili bendamustin plus rituksimab prema izboru ispitivača (N = 119)
Preživljavanje bez progresije bolesti^a		
Broj događaja, n	74 (62 %)	79 (66 %)
Progresija bolesti	60 (50 %)	66 (55 %)
Smrt	14 (12 %)	13 (11 %)
Medijana PFS (95 % CI), meseci ^b	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (95 % CI) ^c	0,54 (0,39; 0,75)	
P-vrednost ^d	0,0002	

CI, interval pouzdanosti; HR, *hazard ratio*.

Datum preseka podataka: 29. avgust 2024.

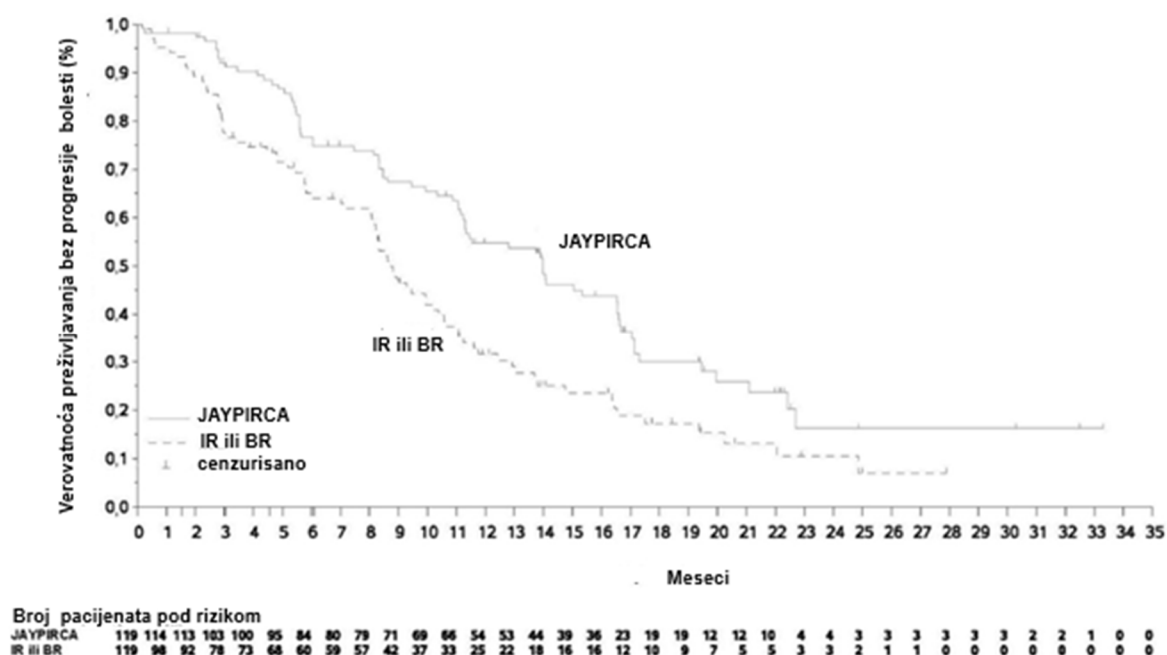
^a Efikasnost je procenjena na osnovu smernica Internacionalne radne grupe za hroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, iwCLL) iz 2018. godine.

^b Na osnovu *Kaplan-Meier*-ove procene.

^c Na osnovu stratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih hazarda.

^d Dvostrana nominalna p-vrednost koja se zasniva na stratifikovanom log-rank testu.

Slika 1: *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS prema proceni IRC kod pacijenata sa CLL koji su prethodno lečeni BTK inhibitorom u ispitivanju 2020



Nakon medijane praćenja ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) od 20,4 meseca za pirtobrutinib i 19,2 meseca za terapiju po izboru ispitivača, došlo je do smrtnog ishoda kod 38 (32,0 %) pacijenata u grupi lečenoj pirtobrutinibom i kod 32 (27,0 %) pacijenata u grupi lečenoj terapijom po izboru ispitivača. Medijana OS je bila 29,7 meseci (95 % CI: 27,1; ne može se proceniti) u grupi lečenoj pirtobrutinibom, dok u grupi lečenoj terapijom prema izboru ispitivača medijana nije dostignuta. HR je bio 1,090 (95% CI: 0,679; 1,749; $p = 0,7202$). Na analizu OS mogao je uticati prelazak 50 od 119 pacijenata sa terapije prema izboru ispitivača na terapiju pirtobrutinibom.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata studija sa lekom Jaypirca u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa malignim bolestima zrelih B-ćelija (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Uslovna dozvola

Za ovaj lek je izdata tzv. “uslovna dozvola za lek”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku. Evropska agencija za lekove će najmanje jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i po potrebi će ažurirati Sažetak karakteristika leka.

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pirtobrutiniba je bila određena kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa kancerom. Doze su se kretale od 25 mg do 300 mg jednom dnevno (što čini od 0,125 do 1,5 puta veću dozu od preporučene doze od 200 mg jednom dnevno), do najveće pojedinačne doze od 900 mg. Povećanje izloženosti leka u

plazmi je bilo približno proporcionalno dozi. Stanje ravnoteže je postignuto u roku od 5 dana pri doziranju jednom dnevno, a kod pacijenata sa kancerom srednja vrednost [koeficijent varijacije (CV %)] odnosa akumulacije leka nakon primene doze od 200 mg jednom dnevno je bila 1,63 (26,7 %) na osnovu AUC vrednosti. Tri faktora vezana za pacijenta utiču na promenu farmakokinetike pirtobrutiniba: telesna masa, koncentracija albumina u serumu i apsolutna vrednost eGFR. Kod povećanja telesne mase sa 70 kg na 120 kg predviđa se povećanje klirensa pirtobrutiniba za 24 %; kod smanjenja apsolutne vrednosti eGFR sa 90 ml/min na 30 ml/min predviđa se smanjenje klirensa pirtobrutiniba za 16 %; a kod smanjene koncentracije albumina u serumu sa 40 g/l na 30 g/l predviđa se povećanje klirensa pirtobrutiniba za 21 %. Malo je verovatno da bi ovi faktori mogli da dovedu do značajnih promena farmakokinetike pirtobrutiniba pa se zbog toga ne preporučuje prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa kancerom, pri primeni preporučene doze od 200 mg jednom dnevno, srednja vrednost (CV %) AUC u stanju ravnoteže je bila 92600 h*nanogram/ml (39 %), a vrednost C_{max} je bila 6500 nanogram/ml (25 %).

Pri primeni preporučene doze, pirtobrutinib postiže farmakokinetičku izloženost koja može da premaši vrednost IC_{96} za BTK pri najmanjoj koncentraciji leka i zbog toga održava ciljnu inhibiciju BTK tokom celog perioda primene jednom dnevno, bez obzira na unutrašnju stopu metabolizma BTK.

Resorpcija

Apsolutna biološka raspoloživost pirtobrutiniba kod zdravih ispitanika nakon oralne primene jedne doze od 200 mg je 85,5 %. Medijana vremena potrebnog za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) iznosi približno 2 sata i kod pacijenata sa kancerom i kod zdravih ispitanika. Resorpcija ne zavisi od pH vrednosti.

Uticaj hrane

Veoma kaloričan obrok sa velikim sadržajem masti primenjen kod zdravih ispitanika je smanjio vrednost C_{max} pirtobrutiniba za 23 % i odložio t_{max} za 1 sat. Nije bilo uticaja na vrednost AUC pirtobrutiniba. Pirtobrutinib se može uzimati sa hranom ili bez hrane.

Distribucija

Srednja vrednost prividnog volumena distribucije pirtobrutiniba je 34,2 l kod pacijenata sa kancerom. Vezivanje za proteine plazme iznosi 96 % i ne zavisi od koncentracije u opsegu od 0,5 i 50 μ M. U plazmi zdravih ispitanika i osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega vezivanje za proteine je iznosilo 96 %. Srednja vrednost odnosa leka u krvi i plazmi je 0,79.

Biotransformacija

Metabolizam u jetri je glavni put uklanjanja pirtobrutiniba. Pirtobrutinib se metaboliše do nekoliko neaktivnih metabolita putem CYP3A4, UGT1A8 i UGT1A9. Modulacija CYP3A nije imala klinički značajan uticaj na izloženost pirtobrutinibu.

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

Pirtobrutinib *in vitro* minimalno inhibira UGT1A1 uz vrednost $IC_{50} = 18 \mu$ M.

Istovremena primena sa transportnim supstratima/inhibitorima

In vitro studije su pokazale da je pirtobrutinib supstrat P-gp i BCRP.

Pirtobrutinib je *in vitro* inhibitor P-gp i BCRP. Pirtobrutinib je u kliničkim studijama uticao na farmakokinetiku digoksina, P-gp supstrata i rosuvastatina, BCRP supstrata (videti odeljak 4.5).

Eliminacija

Srednja vrednost prividnog klirensa pirtobrutiniba iznosi 2,05 l/h sa poluvremenom eliminacije od približno 19,9 sati. Nakon primene jedne doze radioaktivno obeleženog pirtobrutiniba od 200 mg zdravim ispitanicima, 37 % doze se izlučilo fecesom (18 % nepromenjeno) i 57 % urinom (10 % nepromenjeno).

Posebne populacije

Starost, pol, rasa i telesna masa

Prema podacima populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa kancerom, starost (opseg od 22 do 95 godina), rasa, pol i telesna masa (opseg od 35,7 do 152 kg) nisu imali klinički značajan uticaj na izloženost pirtobrutiniba.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi pacijenata sa kancerom, kod pacijenata sa blagim (eGFR 60 do < 90 ml/min) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 do < 60 ml/min), klirens pirtobrutiniba bio je od 16 % do 27 % manji u poređenju sa klirensom pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, što za rezultat ima očekivanu izloženost od vrednosti $AUC = 94100$ nanogram*h/ml i vrednost $C_{max} = 6680$ nanogram/ml kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (od 16 do 19 % više u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega) i vrednost $AUC = 108000$ nanogram*h/ml, a vrednost $C_{max} = 7360$ nanogram/ml kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (od 28 do 36 % više u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega).

U kliničkoj farmakološkoj studiji kod inače zdravih dobrovoljaca, prividni klirens je bio za 35 % manji kod 4 ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do < 30 ml/min) u poređenju sa osam pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min), što za rezultat ima izloženost od vrednosti $AUC_{0-inf} = 115000$ nanogram*h/ml (62% više u poređenju sa normalnom funkcijom bubrega) i vrednost $C_{max} = 2980$ nanogram/ml (7 % manje u poređenju sa normalnom funkcijom bubrega).

Pacijenti na hemodijalizi u završnom stadijumu bubrežne bolesti nisu ispitivani (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije bilo statistički značajnih razlika u farmakokinetici pirtobrutiniba kod bilo kog stepena oštećenja funkcije jetre (prema stadijumu *Child-Pugh* A, B, i C ili prema vrednosti ukupnog bilirubina ili AST). U posebnoj studiji posvećenoj oštećenju funkcije jetre, srednje vrednosti AUC i C_{max} pirtobrutiniba su bile slične među ispitanicima sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* A) i ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* B) vrednost AUC je bila 15 % manja u poređenju sa normalnom funkcijom jetre, a vrednost C_{max} je bila slična. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* C) vrednost AUC za pirtobrutinib je bila 21 % manja, a srednja vrednost C_{max} je bila 24 % manja u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Kod ispitanika se frakcija nevezanog pirtobrutiniba načelno povećavala pri povećanju težine oštećenja funkcije jetre. Zbog toga, nakon korekcije farmakokinetičkih parametara izloženosti pirtobrutinibu za nevezanu frakciju (engl. *fraction unbound* (fu)), nije bila primećena klinički značajna razlika u farmakokinetičkim parametrima izloženosti nevezanog pirtobrutiniba (vrednosti AUC i C_{max} , u) među ispitanicima sa bilo kojim stepenom oštećenja funkcije jetre i onima sa normalnom funkcijom jetre.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama sa primenom ponovljenih doza na pacovima je bio primećen smanjen odgovor koji zavisi od T-ćelijskih antitela (pri izloženosti koja je iznosila 0,69 puta od one koja se postiže primenom preporučene doze od 200 mg jednom dnevno kod ljudi na osnovu vrednosti PIK), a na psima su primećene minimalne do blage lezije rožnjače (kod izloženosti koja je iznosila 0,42 puta od one kojom se postiže izloženosti kod ljudi). Blaga do umerena vaskularna nekroza i vaskularna/perivaskularna inflamacija velikih plućnih krvnih sudova uočene su samo kod pacova. Ovi uticaji su nastali pri klinički relevantnim nivoima izloženosti.

Genotoksičnost / karcinogenost

Pirtobrutinib nije bio mutagen u testu bakterijske mutagenosti (*Ames*-ov test). Pirtobrutinib je pokazao aneugenično dejstvo (sposobnost da indukuje aneuploidiju) u dva *in vitro* mikronukleusna testa u kojima su korišćeni limfociti iz humane periferne krvi. Pirtobrutinib u *in vivo* studiji nije imao uticaja na mikronukleusni test koštane srži na pacovima pri dozama do 2000 mg/kg (jednokratna doza), koja predstavlja približno 11 puta veću izloženost (uzimajući u obzir vrednost C_{max} nevezanog leka kod ženki životinja) od one koja se postiže primenom doze od 200 mg kod ljudi.

Studije karcinogenosti nisu sprovedene sa pirtobrutinibom.

Embriotoksičnost/ teratogenost

U reproduktivnim studijama sprovedenim na životinjama, primena pirtobrutiniba na skotnim pacovima tokom organogeneze imala je za rezultat smanjenje fetalne mase, embryo-fetalni mortalitet i fetalne malformacije pri izloženosti majke koja je bila 3,0 puta veća od izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi od 200 mg, na osnovu vrednosti AUC.

Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedena ispitivanja efikasnosti pirtobrutiniba na plodnost. U studijama toksičnosti sa ponovljenim dozama u trajanju do 3 meseca, pirtobrutinib nije uticao na reproduktivne organe mužjaka pacova pri izloženosti koja je iznosila 0,69 puta odnosno 0,42 puta izloženosti one vrednosti koja se postiže primenom preporučene dozi od 200 mg kod ljudi, na osnovu AUC vrednosti. Pirtobrutinib nije uticao na reproduktivne organe ženki pacova i pasa pri izloženosti koja je iznosila 4,0 odnosno 0,42 puta od one izloženosti koja se postiže kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Hipromeloza acetat suksinat

Celuloza, mikrokristalna

Laktoza, monohidrat

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat

Silicijum-dioksid, koloidni, hidratizani

Film (obloga) tablete:

Color Mixture Blue 03K 105008 8 mg:

Hipromeloza

Titan-dioksid

Triacetin

Indigo karmin (E132)

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od polivinilhlorida/polihlorotrifluoroetilenata zatopljen aluminijumskom folijom u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ELI LILLY (SUISSE) SA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD), Vladimira Popovića
38-40, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003622164 2025

Za ovaj lek izdata je „uslovna dozvola za lek”, na period od 12 meseci.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.02.2025.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.