

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WAYRILZ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ριλζαμπρουτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 0,8 mg sunset yellow FCF (E 110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πορτοκαλί δισκίο, σε σχήμα καψακίου, μεγέθους 16,6 × 8,1 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «P» στη μία πλευρά και το «400» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το WAYRILZ ενδείκνυται για τη θεραπεία της αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη ιατρού ο οποίος έχει εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών νόσων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ριλζαμπρουτινίμης είναι 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Χρήση με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A και παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων

Η συνιστώμενη χρήση μαζί με αναστολείς ή επαγωγείς του ενζύμου 3A του κυτοχρώματος P450 (CYP3A) και παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.5).

Πίνακας 1: Χρήση με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A και παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων

	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Συνιστώμενη χρήση
Αναστολείς του CYP3A	Ισχυροί και μέτριοι αναστολείς του CYP3A	Αποφύγετε τη συγχορήγηση της ριλζαμπρουτινίμης με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A. Εάν πρόκειται να γίνει βραχυχρόνια χρήση αυτών των αναστολέων (όπως αντιλοιμώδη για έως επτά ημέρες), διακόψτε προσωρινά τη ριλζαμπρουτινίμη.
	Ασθενείς αναστολείς του CYP3A	Αποφύγετε τη συγχορήγηση γκρέιπφρουτ, καραμπόλας και προϊόντων που περιέχουν αυτά τα φρούτα, καθώς και νεραντζιών με τη ριλζαμπρουτινίμη, διότι αυτά είναι μέτριοι ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A.
Επαγωγείς του CYP3A	Ισχυροί και μέτριοι επαγωγείς του CYP3A	Αποφύγετε τη συγχορήγηση της ριλζαμπρουτινίμης με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A.
	Ασθενείς επαγωγείς του CYP3A	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων	Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI)	Αποφύγετε τη συγχορήγηση της ριλζαμπρουτινίμης με PPI.
	Ανταγωνιστές των H ₂ υποδοχέων ή αντιόξινα	Εάν απαιτείται θεραπεία με παράγοντα μείωσης των γαστρικών οξέων, εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης ανταγωνιστή των H ₂ υποδοχέων (H ₂ RA) ή αντιόξινου. Πάρτε τη ριλζαμπρουτινίμη τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη του H ₂ RA ή του αντιόξινου.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μία δόση της ριλζαμπρουτινίμης, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν τη δόση που παραλείφθηκε το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα και να επιστρέψουν στο κανονικό πρόγραμμα την επόμενη ημέρα. Η χαμένη δόση και η επόμενη κανονική προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθούν με διαφορά μεγαλύτερη των 2 ωρών. Επιπλέον δισκία δεν πρέπει να ληφθούν για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Διακοπή

Η αγωγή με ριλζαμπρουτινίμη πρέπει να διακόπτεται μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ριλζαμπρουτινίμη εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδο επαρκές ώστε να αποφευχθεί κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ριζαμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορίας A κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η ριζαμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η ριζαμπρουτινίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh) ή σοβαρή (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριζαμπρουτινίμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με ITP δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ριζαμπρουτινίμη προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, η λήψη της ριζαμπρουτινίμης με τροφή μπορεί να βελτιώσει την ανοχή. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα με νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να διχοτομούνται, να θρυμματίζονται ή να μασούνται ώστε να διασφαλίζεται η σωστή χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακολουθείτε τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και αντιμετωπίστε κατάλληλα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια λήψης της ριζαμπρουτινίμης (βλ. παράγραφο 4.6). Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ριλζαμπρουτινίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh) ή σοβαρή (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Η χολερυθρίνη και οι τρανσαμινάσες πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις κατά τη διάρκεια της αγωγής με ριλζαμπρουτινίμη. Στους ασθενείς που εμφανίζουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας μετά τη ριλζαμπρουτινίμη, συνεχίστε την παρακολούθηση για μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Βράχυνση διαστήματος QT

Στις κλινικές δοκιμές με ασθενείς με ITP, δεν υπήρξαν κλινικά ουσιαστικές μεταβολές στο διάστημα QTc. Σε μια διεξοδική μελέτη του QT, η ριλζαμπρουτινίμη προκάλεσε βράχυνση του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 5.1). Παρόλο που ο υποκείμενος μηχανισμός και η σημασία αυτού του ευρήματος για την ασφάλεια δεν είναι γνωστά, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ριλζαμπρουτινίμης σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο περαιτέρω μείωσης της διάρκειας του διαστήματος QTc (π.χ., Συγγενές Σύνδρομο Βραχέος QT ή ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό τέτοιου συνδρόμου).

Εκδοχα

Sunset yellow FCF

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow FCF (E 110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ριλζαμπρουτινίμη μεταβολίζεται πρωτίστως από το CYP3A.

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριλζαμπρουτινίμης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση της ριλζαμπρουτινίμης με έναν μέτριο ή ισχυρό αναστολέα του CYP3A αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριλζαμπρουτινίμης στο πλάσμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ριλζαμπρουτινίμης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ριλζαμπρουτινίμη.

Αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (ριτοναβίρη) αύξησε τη C_{max} της ριλζαμπρουτινίμης περίπου κατά 5 φορές και την AUC κατά 8 φορές σε υγιή άτομα.

Αποφύγετε τη συγχορήγηση μετρίων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) με τη ριλζαμπρουτινίμη. Εάν πρόκειται να γίνει βραχυχρόνια χρήση αυτών των αναστολέων (όπως αντιλοιμώδη για διάστημα επτά ημερών ή μικρότερο), διακόψτε προσωρινά τη ριλζαμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Αποφύγετε τη συγχορήγηση γκρέιπφρουτ, καραμπόλας και προϊόντων που περιέχουν αυτά τα φρούτα, καθώς και νεραντζιών με τη ριλζαμπρουτινίμη, διότι αυτά είναι μέτριοι ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A.

Αναστολείς της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Μετά τη συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με έναν ισχυρό αναστολέα της P-gp (κινιδίνη), παρατηρήθηκε μέτρια αύξηση της έκθεσης στη ριζαμπρουτινίμη, που δεν θεωρήθηκε κλινικά ουσιαστική, κατά 12,7% για την AUC, σε σχέση με τη ριζαμπρουτινίμη μόνη της.

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ριζαμπρουτινίμης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μειώνει τις συγκεντρώσεις της ριζαμπρουτινίμης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με PPI μειώνει τις συγκεντρώσεις της ριζαμπρουτινίμης στο πλάσμα. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της ριζαμπρουτινίμης στο πλάσμα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ριζαμπρουτινίμης.

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A (ριφαμπικίνη) μείωσε τη C_{max} της ριζαμπρουτινίμης και την AUC κατά περίπου 80% σε υγιή άτομα.

Αποφύγετε τη συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.2)

Παράγοντες μείωσης των γαστρικών οξέων

Η διαλυτότητα της ριζαμπρουτινίμης μειώνεται με την αύξηση του pH. Η συγχορήγηση με έναν PPI (εσομεπραζόλη) μείωσε την AUC της ριζαμπρουτινίμης κατά 51% σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με έναν H2RA (φαμοτιδίνη) μείωσε την AUC της ριζαμπρουτινίμης κατά περίπου 36% και δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην έκθεση στη ριζαμπρουτινίμη όταν η ριζαμπρουτινίμη χορηγήθηκε τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη φαμοτιδίνη.

Αποφύγετε τη συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με PPI. Εάν απαιτείται θεραπεία με παράγοντα μείωσης των γαστρικών οξέων, εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης ενός H2RA. Η ριζαμπρουτινίμη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη ενός H2RA (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της αύξησης του γαστρικού pH με αντιόξινα στη φαρμακοκινητική της ριζαμπρουτινίμης δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με τη φαμοτιδίνη (H2RA). Ως εκ τούτου, συνιστάται η λήψη της ριζαμπρουτινίμης τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη του αντιόξινου.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από τη ριζαμπρουτινίμη

Υποστρώματα του CYP3A

Η ριζαμπρουτινίμη είναι αναστολέας αλλά και επαγωγέας του ενζύμου CYP3A4 *in vitro*. Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ριζαμπρουτινίμης 400 mg με ένα υπόστρωμα του CYP3A (μιδαζολάμη) αύξησε την έκθεση στο υπόστρωμα κατά 1,7 φορές σε υγιή άτομα. Όταν η μιδαζολάμη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη δόση της ριζαμπρουτινίμης, παρατηρήθηκε αύξηση στην έκθεση στη μιδαζολάμη περίπου κατά 2,2 φορές. Η επίδραση ενός σχήματος ριζαμπρουτινίμης πολλαπλών δόσεων στη δραστηριότητα του CYP3A4 δεν αξιολογήθηκε σε κλινικές μελέτες. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με υποστρώματα του CYP3A με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος (π.χ., κυκλοσπορίνη).

Υποστρώματα μεταφορέων

Η ριζαμπρουτινίμη έχει επιδείξει δυνατότητα αναστολής των μεταφορέων P-gp, BCRP και OATP1B3 *in vitro*. Υπάρχει πιθανός κίνδυνος φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της ριζαμπρουτινίμης με ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp, της BCRP ή του OATP1B3 με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος (π.χ. διγοξίνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η επίδραση της ριζαμπρουτινίμης στις συγκεντρώσεις των ορμονικών αντισυλληπτικών στο πλάσμα είναι άγνωστη. Συνεπώς, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μη ορμονική ή πρόσθετη μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη διακοπή της ριζαμπρουτινίμης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριζαμπρουτινίμη και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5 σχετικά με πιθανή αλληλεπίδραση με ορμονικά αντισυλληπτικά). Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Κύηση

Η ριζαμπρουτινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Με βάση τις διαθέσιμες προκλινικές μελέτες σε ζώα, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ριζαμπρουτινίμης σε εγκύους.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την παρουσία της ριζαμπρουτινίμης ή των μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος ή στο θηλάζον βρέφος. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το εάν η ριζαμπρουτινίμη είναι ασφαλής για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η ριζαμπρουτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν τα πιθανά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των πιθανών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για το θηλάζον παιδί.

Γονιμότητα

Δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ριζαμπρουτινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις της ριζαμπρουτινίμης στη γονιμότητα του αρρενοσ και του θήλεος μελετήθηκαν σε αρουραίους σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα [Ισοδύναμη Δόση για τον Άνθρωπο (HED) 48 mg/kg/ημέρα]. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ριζαμπρουτινίμη ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ήπια ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη λήψη της ριζαμπρουτινίμης και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (34,5%), ναυτία (25,4%), κεφαλαλγία (18,3%), κοιλιακό άλγος (15,8%), COVID-19 (15,5%), ρινοφαρυγγίτιδα (11,6%) και αρθραλγία (11,3%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της ριζαμπρουτινίμης, οι οποίες εμφανίστηκαν σε 2 ασθενείς (0,7%) η καθεμία, ήταν διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία και πνευμονία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Εκτός εάν αναφέρεται κάτι άλλο, οι ακόλουθες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στους 284 ασθενείς με ITP που εκτέθηκαν στη ριζαμπρουτινίμη στις κλινικές μελέτες φάσης 1/2 και φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 6,6 μήνες (εύρος: <1 μήνας έως 70,8 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την κύρια κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) για κάθε προτιμώμενο όρο στο MedDRA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα εντός κάθε SOC και παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα (Όλοι οι Βαθμοί)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	COVID-19	Πολύ Συχνές
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ Συχνές
	Πνευμονία*	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ Συχνές
	Ζάλη	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ Συχνές
	Ναυτία	Πολύ Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ Συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ Συχνές

*Λόγω ασπεργίλλωσης σε 2 περιπτώσεις

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στους ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριζαμπρουτινίμη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία των λοιμώξεων ήταν COVID-19 (15,5%) και ρινοφαρυγγίτιδα (11,6%). Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και υποχώρησαν εντός 8 ημερών. Στους συμμετέχοντες που εμφάνισαν λοίμωξη ως ανεπιθύμητη ενέργεια, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 2,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα, 41,7 μήνες). Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης LUNA-3, λοιμώξεις Βαθμού 2 και άνω εμφανίστηκαν στο 17,3% και 14,5% στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και άνω εμφανίστηκαν στο 3,8% στην ομάδα της

ριλζαμπρουτινίμπης και σε κανέναν συμμετέχοντα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης LUNA-3, σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια λοίμωξης βαθμού 3 ή υψηλότερου εμφανίστηκε σε 2 (1,5%) ασθενείς στην ομάδα της ριλζαμπρουτινίμπης, συμπεριλαμβανομένης μιας θανατηφόρας περίπτωσης πνευμονίας λόγω ασπεργίλλωσης και COVID-19 και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Στους ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριλζαμπρουτινίμπη, οι πιο συχνές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια (34,5%), η ναυτία (25,4%) και το κοιλιακό άλγος (15,8%). Η πλειονοπία των γαστρεντερικών διαταραχών ήταν Βαθμού 1 και υποχώρησαν σε διάμεσο διάστημα 19 ημερών για τη ναυτία, 12 ημερών για το κοιλιακό άλγος και περίπου 7 ημερών για τη διάρροια. Στους συμμετέχοντες που εμφάνισαν γαστρεντερική ανεπιθύμητη ενέργεια, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των γαστρεντερικών διαταραχών ήταν 4 ημέρες (εύρος 1 ημέρα, 12,7 μήνες).

Εξάνθημα

Στους ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριλζαμπρουτινίμπη, όλες οι περιπτώσεις εξανθήματος (συμπεριλαμβάνουν το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το κνησιμώδες εξάνθημα, το ερύθημα, το οζώδες ερύθημα και την κνίδωση) ήταν μη σοβαρές. Όλες ήταν Βαθμού 1 ή 2. Στους συμμετέχοντες που εμφάνισαν εξάνθημα ως ανεπιθύμητη ενέργεια, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 3,4 μήνες (εύρος: 6 ημέρες, 57,7 μήνες).

Άλλος ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Μεταξύ των ασθενών που εκτέθηκαν στη ριλζαμπρουτινίμπη (n=284), 51 (17,9%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Σε αυτούς τους ηλικιωμένους ασθενείς, 2 (3,9%) ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πνευμονίας. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών, 3 (1,3%) ασθενείς είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πνευμονίας και COVID-19.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με ριλζαμπρουτινίμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και άμεση έναρξη της ενδεδειγμένης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: δεν έχει ακόμα ορισθεί, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Η τυροσινική κινάση του Bruton (BTK) είναι ένα ενδοκυττάριο μόριο σηματοδότησης των B κυττάρων και των κυττάρων του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος. Στα B κύτταρα, η σηματοδότηση μέσω της BTK οδηγεί στην επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των B κυττάρων. Στα κύτταρα του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος, η BTK συμμετέχει σε

φλεγμονώδεις οδούς στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η σηματοδότηση μέσω υποδοχέων τύπου toll, η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα γ του Fc και η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3.

Η ριζαμπρουτινίμη είναι ένας εκλεκτικός, ομοιοπολικός, αναστρέψιμος αναστολέας της BTK, με προσαρμοσμένο χρόνο παραμονής στη BTK για τη μείωση των μη ειδικών επιδράσεων. Στην ITP, η ριζαμπρουτινίμη ασκεί τη θεραπευτική του επίδραση μέσω μίας πολυεπίπεδης ανοσορρυθμιστικής δράσης αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των B κυττάρων, διακόπτοντας τη διαμεσολαβούμενη από τον FcγR φαγοκυττάρωση και ενδεχομένως βελτιώνοντας τη χρόνια φλεγμονή που συσχετίζεται με την ITP.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη μελέτη «Thorough QT Study», η συγχρόνηση 400 mg ριζαμπρουτινίμης με έναν αναστολέα του CYP3A (ριτοναβίρη) οδήγησε σε 8 φορές υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τη ριζαμπρουτινίμη μόνη της. Υπό αυτές τις συνθήκες, δεν σημειώθηκε παράταση του μέσου διαστήματος QTc σε επίπεδα με κλινικά σημαντική επίδραση. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση βράχυνση του διαστήματος QTc, με μέγιστη βράχυνση -10,2 ms (90% CI: -12,24, -8,16) μετά από υπερθεραπευτική δόση (συνδυασμός ριζαμπρουτινίμης και ριτοναβίρης σε δόση 100 mg)]. Η βράχυνση ήταν μικρότερη [-7,3 ms (90% CI: -9,33, -5,19)] με τη δόση ριζαμπρουτινίμης των 400 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριζαμπρουτινίμης σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή εμμένουσα ή χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή (DB), ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη που αποτελείτο από 24 εβδομάδες τυφλοποιημένης αγωγής, ακολουθούμενες από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης (OL) 28 εβδομάδων και μία περίοδο μακροχρόνιας επέκτασης (LTE) κατά τη διάρκεια των οποίων όλοι οι ασθενείς έλαβαν ριζαμπρουτινίμη (μελέτη LUNA 3). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη δεν είχαν επιτύχει σταθερή διαρκή ανταπόκριση σε ενδοφλεβίως χορηγούμενη ανοσοσφαιρίνη (IVIg/anti-D) ή σε κορτικοστεροειδή (CS), ή είχαν τεκμηριωμένη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση σε οποιονδήποτε κατάλληλο κύκλο καθιερωμένης θεραπείας για ITP.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη ριζαμπρουτινίμης ή εικονικού φαρμάκου και η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την προηγούμενη σπληνεκτομή και τη βαρύτητα της θρομβοπενίας.

Επιτρεπόταν η παράλληλη λήψη φαρμάκων κατά της ITP [από στόματος CS και/ή αγωνιστή του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO-RA)] που χορηγούνταν σε σταθερές δόσεις τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης και καθ' όλη τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου. Επιτρεπόταν θεραπεία διάσωσης.

Μόνο οι ασθενείς που εμφάνιζαν ανταπόκριση κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων της DB περιόδου μπορούσαν να συνεχίσουν τη DB θεραπεία έως την Εβδομάδα 24 πριν εισέλθουν στην περίοδο OL. Όσοι δεν εμφάνιζαν ανταπόκριση μπορούσαν να ενταχθούν στην περίοδο OL την Εβδομάδα 13 ή να διακόψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Μετά την ολοκλήρωση της περιόδου OL, οι επιλέξιμοι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν στην περίοδο LTE.

Στη μελέτη LUNA 3, 202 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία, 133 στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και 69 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία ήταν 47 έτη (εύρος: 18 έως 80 έτη), το 62,9% ήταν γυναίκες, το 61,9% ήταν Καυκάσιοι και το 31,7% ήταν Ασιάτες. Από τους 202 ασθενείς, το 15,8% (ριζαμπρουτινίμη) και το 21,7% (εικονικό φάρμακο) ήταν 65 ετών και άνω ενώ το 4,5% (ριζαμπρουτινίμη) και το 4,3% (εικονικό φάρμακο) ήταν 75 ετών και άνω.

Στην έναρξη της μελέτης, η πλειονότητα (92,6%) των ασθενών είχαν χρόνια ITP, με διάμεσο χρόνο από τη διάγνωση της ITP 7,69 έτη (εύρος: 0,3, 52,2 έτη) και το 27,7% είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή. Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 15.300/μL και σχεδόν στους μισούς ασθενείς (48%) ήταν μικρότερος από 15.000/μL. Είκοσι τέσσερις (11,9%) ασθενείς είχαν λάβει μόνο μία προηγούμενη θεραπεία και 178 (88,1%) ασθενείς είχαν λάβει ≥ 2 προηγούμενες θεραπείες. Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της σπληνεκτομής, ήταν 4 (εύρος: 1 έως 15). Οι προηγούμενες θεραπείες για την ITP ήταν ποικίλες, με πιο συνηθισμένες τα CS (95,5%), τους TPO-RA (68,8%), τις IVIg ή αντι-D ανοσοσφαιρίνες (55,4%) και τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD20 /το rituximab (35,1%). Επιπλέον, στην έναρξη της μελέτης, το 65,8% των ασθενών λάμβαναν τόσο CS όσο και TPO-RA. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά παρόμοια στις δύο ομάδες.

Κατά τη διάρκεια της DB περιόδου, η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 98 ημέρες (εύρος: 22 έως 182) και 84 ημέρες (εύρος: 17 έως 173) στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η αθροιστική διάρκεια της έκθεσης στη θεραπεία ήταν 44,3 συμμετέχοντες-έτη και 17,9 συμμετέχοντες-έτη στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριζαμπρουτινίμη έλαβαν δόση 400 mg δύο φορές την ημέρα. Επιπλέον, το 39,8% των ασθενών έλαβαν ριζαμπρουτινίμη χωρίς CS ή TPO-RA, το 25,6% έλαβαν ριζαμπρουτινίμη με CS, το 18,8% έλαβαν ριζαμπρουτινίμη με TPO-RA και το 15,8% έλαβαν ριζαμπρουτινίμη με CS και με TPO-RA.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων της DB περιόδου, 85 (63,9%) ασθενείς και 22 (31,9%) ασθενείς στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, πέτυχαν ανταπόκριση ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($\geq 50.000/\mu\text{L}$ ή μεταξύ 30.000/ μL και $< 50.000/\mu\text{L}$ και διπλάσια τιμή από την αρχική τιμή αναφοράς). Στους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της DB περιόδου, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ανταπόκρισης ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν 15 ημέρες και 50 ημέρες για την ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Όσοι πέτυχαν ανταπόκριση ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων έως την εβδομάδα 13 ήταν επιλέξιμοι για να συνεχίσουν στην DB περίοδο. Πενήντα πέντε (41,4%) και 55 (79,7%) ασθενείς στις ομάδες της ριζαμπρουτινίμης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, διέκοψαν τη DB περίοδο λόγω μη επίτευξης των προκαθορισμένων κριτηρίων ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων και/ή λόγω έλλειψης ανταπόκρισης σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν την καθορισμένη ανταπόκριση προσμετρήθηκαν ως περιπτώσεις αποτυχίας της θεραπείας στην ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου.

Στη μελέτη LUNA 3, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διαρκής ανταπόκριση των αιμοπεταλίων. Ως διαρκής ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε η επίτευξη ενός εβδομαδιαίου αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ για τουλάχιστον 8 από τις τελευταίες 12 εβδομάδες της DB περιόδου των 24 εβδομάδων επί απουσίας θεραπείας διάσωσης. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν διαρκή ανταπόκριση ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης (23,3%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%) κατά τη DB περίοδο (βλ. Πίνακα 3 για τις εκβάσεις της μελέτης). Ένα αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ριζαμπρουτινίμη με συγχρηγούμενα CS και/ή TPO-RA είχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων (27,5%) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ριζαμπρουτινίμη ως μονοθεραπεία (17%).

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων, την έναρξη της κλινικής ανταπόκρισης, τη χρήση θεραπείας διάσωσης και την αναφερόμενη από τον ασθενή έκβαση που σχετίζεται με την αιμορραγία (βλ. Πίνακα 3 για τις εκβάσεις της μελέτης).

Πίνακας 3: Εκβάσεις της μελέτης LUNA 3 κατά τη διάρκεια της DB περιόδου διάρκειας 24 εβδομάδων – πληθυσμός ITT ενηλίκων

Εκβάσεις της μελέτης	Στατιστικά στοιχεία	Ριζαμπρουτινίμη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N=133)	Εικονικό φάρμακο (N=69)
----------------------	---------------------	--	-------------------------

Διαρκής ανταπόκριση αιμοπεταλίων¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95% CI	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Διαφορά κινδύνου (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου	23,1 (15,95, 30,31)	
	Τιμή p <0,0001		
Αριθμός εβδομάδων με ανταπόκριση αιμοπεταλίων			
≥ 50 000/μL ή μεταξύ 30 000/μL και < 50 000/μL ²	Μέση τιμή LS ⁴ (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Μέση διαφορά LS (SE) έναντι εικονικού φαρμάκου	6,46 (0,782)	
	95% CI	4,923, 7,990	
	Τιμή p <0,0001		
≥ 30 000/μL ³	Μέση τιμή LS (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Μέση διαφορά LS (SE) έναντι εικονικού φαρμάκου	6,31 (0,776)	
	95% CI	4,787, 7,831	
	Τιμή p <0,0001		
Χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων²	Διάμεσος αριθμός ημερών έως την πρώτη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων (95% CI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου	3,10 (1,948, 4,934)	
	Τιμή p <0,0001		
Ανάγκη για θεραπεία διάσωσης	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Διάμεσος αριθμός ημερών έως την πρώτη χρήση θεραπείας διάσωσης (95% CI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Αναλογία κινδύνου (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου	0,48 (0,309, 0,733)	
	Τιμή p = 0,0007		
Μεταβολή στη βαθμολογία IBLS⁶ από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 25	Μέση τιμή LS (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Μέση διαφορά LS (SE) έναντι	-0,087 (0,0251)	

	εικονικού φαρμάκου		
	95% CI	-0,1358, -0,0373	
	Τιμή p = 0,0006		

¹ Ορίζεται ως το ποσοστό των συμμετεχόντων που είναι σε θέση να επιτύχουν αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ σε $\geq$ δύο τρίτα τουλάχιστον 8 μη ελλειπουσών εβδομαδιαίων προγραμματισμένων μετρήσεων των αιμοπεταλίων τις τελευταίες 12 εβδομάδες της περιόδου της τυφλής θεραπείας των 24 εβδομάδων χωρίς χρήση θεραπείας διάσωσης, υπό την προϋπόθεση ότι τουλάχιστον 2 μη ελλειπουσες εβδομαδιαίες προγραμματισμένες μετρήσεις αιμοπεταλίων είναι $\geq 50.000/\mu\text{L}$ κατά τις τελευταίες 6 εβδομάδες της περιόδου τυφλής θεραπείας των 24 εβδομάδων.

² Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ ή μεταξύ $30.000/\mu\text{L}$ και $< 50.000/\mu\text{L}$ και τουλάχιστον διπλάσιος από την έναρξη της μελέτης χωρίς χρήση θεραπείας διάσωσης.

³ Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{L}$ και τουλάχιστον διπλάσιος από την έναρξη της μελέτης χωρίς χρήση θεραπείας διάσωσης.

⁴ LS: Ελάχιστα τετράγωνα

⁵ NR: Δεν επιτεύχθηκε

⁶ Η κλίμακα αιμορραγίας στην ITP (IBLS) είναι ένα ερωτηματολόγιο εκτίμησης της αιμορραγίας, στο οποίο οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 0 έως 2 και οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν μεγαλύτερη παρουσία έντονης αιμορραγίας. Μέσος όρος για όλα τα ανατομικά σημεία.

Μετά τη DB περίοδο, 180 ασθενείς εισήλθαν στην περίοδο OL (115 ασθενείς από την ομάδα της ριζαμπρουτινίμης και 65 ασθενείς από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη DB περίοδο) με αθροιστική διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία 75,6 συμμετέχοντες-έτη. Από αυτούς τους 180 ασθενείς, 115 ασθενείς ολοκλήρωσαν την περίοδο OL διάρκειας 28 εβδομάδων.

Στην περίοδο OL, 14/65 (21,5%) ασθενείς από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν διαρκή ανταπόκριση μετά την έκθεση στη ριζαμπρουτινίμη και 10/84 (11,9%) ασθενείς στην ομάδα της ριζαμπρουτινίμης πέτυχαν διαρκή ανταπόκριση παρότι δεν είχαν επιτύχει διαρκή ανταπόκριση κατά τη DB περίοδο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριζαμπρουτινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ITP (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μέση $C_{\max}$ (%CV) και η AUC_{24h} (%CV) σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκαν στα 150 ng/mL (56%) και 1.540 ng.h/mL (57,5%), αντίστοιχα, για τον πληθυσμό ITP. Η συσσώρευση, όπως αντικατοπτρίζεται από το πολλαπλάσιο της μεταβολής στις μέγιστες διάμεσες συγκεντρώσεις, ήταν 1,3 φορές μετά τη χορήγηση 400 mg δυο φορές ημερησίως. Η ριζαμπρουτινίμη παρουσιάζει αυξήσεις της έκθεσης σχεδόν ανάλογες της δόσης στο εύρος δόσεων από 300 mg έως 600 mg .

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριζαμπρουτινίμης από στόματος ήταν 4,73%. Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της ριζαμπρουτινίμης στο πλάσμα ($T_{\max}$) ήταν 0,5 έως 2,5 ώρες.

Επίδραση της τροφής

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην AUC ή τη $C_{\max}$ της ριζαμπρουτινίμης μετά τη χορήγηση ενός δισκίου 400 mg με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή θερμιδική αξία σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας. Ο προκύπτων $T_{\max}$ παρατάθηκε κατά 1,5 ώρες.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στην τελική φάση (V_z) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 149 L. Η ριζαμπρουτινίμη συνδέεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* σε ποσοστό 97,5%, συνδέεται κυρίως στην ανθρώπινη λευκοματίνη ορού και η αναλογία αίματος προς πλάσμα είναι 0,786.

Μεταβολισμός

Η ριζαμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα CYP3A.

Αποβολή/απέκκριση

Η ριζαμπρουτινίμη παρουσιάζει ταχεία κάθαρση από το πλάσμα, με $t_{1/2}$ περίπου 3 έως 4 ώρες. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ριζαμπρουτινίμης 400 mg σεσημασμένης με ^{14}C , η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε κυρίως στα κόπρανα (~86%) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (~5%) και στη χολή (~6%). Περίπου 0,03% της ριζαμπρουτινίμης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, το φύλο, το σωματικό βάρος (εύρος 36-140 kg), η φυλή/εθνικότητα και η ηλικία (εύρος 12-80 έτη) δεν είχαν σημαντική επίδραση στη ΦΚ της ριζαμπρουτινίμης. Η ΦΚ της ριζαμπρουτινίμης στον Κινέζικο και στον Ιαπωνικό πληθυσμό είναι παρόμοια με εκείνην στον Καυκάσιο πληθυσμό.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η έκθεση στη ριζαμπρουτινίμη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές στην ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας A κατά Child-Pugh) και περίπου κατά 4,5 φορές στη μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh). Η ριζαμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στις κλινικές δοκιμές με ριζαμπρουτινίμη συμμετείχαν ασθενείς με ήπια (60-90 mL/min) ή μέτρια (30-60 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία. Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δείχνει ότι η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την έκθεση στη ριζαμπρουτινίμη.

Αναστολή μεταφορέων

Η ριζαμπρουτινίμη καταδείχθηκε *in vitro* ότι είναι υπόστρωμα της P-gr και, σε μικρότερο βαθμό, υπόστρωμα της BCRP. Η ριζαμπρουτινίμη δεν ήταν υπόστρωμα των OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ή BSEP. Η ριζαμπρουτινίμη επέδειξε *in vitro* δυνατότητα αναστολής των P-gr, OATP1B1, OATP1B3 και BSEP. Ωστόσο, οι προσομοιώσεις PBPK δείχνουν ότι η ριζαμπρουτινίμη δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στο υπόστρωμα P-gr, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3 (βλ. παράγραφο 4.5).

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Έκθεση στο πλάσμα και κατάληψη BTK

Η ριζαμπρουτινίμη έχει βραχεία διάρκεια συστηματικής έκθεσης με μακρά διάρκεια δράσης στον στόχο λόγω της βραδείας αποσύνδεσής της από την BTK. Σε θεραπευτικές δόσεις σε υγιείς συμμετέχοντες, παρατηρήθηκε διαρκής κατάληψη της BTK σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος σε διάστημα 24 ωρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Στην 6μηνη τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, ο οισοφάγος (αιμορραγία), το δωδεκαδάκτυλο (αιμορραγία), ο στόμαχος (αιμορραγία), ο εγκέφαλος (φλεγμονή, ουδετεροφιλική φλεγμονή), η μήτρα (διατεταμένη μήτρα, πυομήτρα), ο τράχηλος (διατεταμένη μήτρα), ο κόλπος (διατεταμένη μήτρα) και οι ωθήκες (διατεταμένη μήτρα) προσδιορίστηκαν ως όργανα-στόχοι. Το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 150 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 4,5 φορές) για τα αρσενικά και 50 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 3,7 φορές) για τα θηλυκά. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη ριζαμπρουτινίμη μεταβολές, με εξαίρεση τον εγκέφαλο, στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης των 4 εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις νευροεκφύλισης ή κυτταρικής αλλοίωσης στον εγκέφαλο.

Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 9 μηνών σε σκύλους, ο στόμαχος (αυξημένα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα με ατροφία του βλεννογόνου) και το ήπαρ (εναπόθεση χρωστικών ουσιών στα κύτταρα Kupffer, υπερτροφία των κυττάρων Kupffer και αύξηση ALT και AST) αναγνωρίστηκαν ως όργανα-στόχοι. Ως NOAEL σε αυτή τη μελέτη θεωρήθηκε το επίπεδο των 30 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 0,4 έως 0,5 φορές). Στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης των 4 εβδομάδων, με εξαίρεση την εναπόθεση χρωστικής ουσίας στα κύτταρα Kupffer, τα ευρήματα στο ήπαρ και στο στόμαχο είχαν αναστραφεί.

Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Η ριζαμπρουτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριακής αναστροφής μεταλλαξιογένεσης (Ames), δεν ήταν κλαστογόνος σε μία *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα και δεν ήταν κλαστογόνος σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών σε αρουραίους.

Η ριζαμπρουτινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε μία 6μηνη μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν σχετιζόμενα με τη ριζαμπρουτινίμη αδενώματα και καρκινώματα του θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους με δόση 100 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 2,4 φορές). Ως μη καρκινογόνος δόση θεωρήθηκαν τα 30 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 0,64 φορές) για τα αρσενικά και τα 5 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 0,13 φορές) για τα θηλυκά ζώα. Η μεταγραφική ανάλυση υποδεικνύει ότι οι όγκοι του θυρεοειδούς στους αρουραίους προέρχονται από διαταραχή στη διατήρηση των θυρεοειδικών ορμονών που προκαλείται από τη ριζαμπρουτινίμη. Αυτή η μη γονοτοξική επίδραση ανακαλύφθηκε ότι είναι ειδική για τους αρουραίους και αυτός ο μηχανισμός δεν θεωρείται σχετικός με τους ανθρώπους, επομένως η πιθανότητα εμφάνισης όγκων του θυρεοειδούς στους ανθρώπους θεωρείται χαμηλή. Σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήθηκε μη νεοπλασματική εμφάνιση ερυθροκυττάρωσης στους μεσεντέριους λεμφαδένες.

Αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα

Στη συνδυασμένη μελέτη της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη ριζαμπρουτινίμη επιδράσεις σε καμία αναπαραγωγική παράμετρο. Ως NOAEL για τη γονιμότητα, την αναπαραγωγική απόδοση και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη θεωρήθηκε η δόση των 300 mg/kg/ημέρα (HED 48 mg/kg/ημέρα), που ήταν η υψηλότερη δόση που αξιολογήθηκε.

Κατά τις οριστικές μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη ριζαμπρουτινίμη δυσπλασίες στην ανάπτυξη του εμβρύου και εξωτερικές, σπλαχνικές ή σκελετικές δυσπλασίες στο έμβρυο. Ως NOAELs για την εμβρυϊκή ανάπτυξη θεωρήθηκε η δόση των 300 και 100 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και τα κουνέλια, αντίστοιχα, που ήταν οι υψηλότερες δόσεις που αξιολογήθηκαν. Οι αναλογίες έκθεσης (AUC) στο NOAEL για την εμβρυϊκή ανάπτυξη, σε σύγκριση με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο στη δόση των 400 mg δυο φορές ημερησίως, ήταν 11,1 και 4,5 φορές στους αρουραίους και τα κουνέλια, αντίστοιχα. Σκελετικές παραλλαγές άγνωστης σημασίας παρατηρήθηκαν στα ίδια υψηλότερα επίπεδα δόσεων. Οι παραλλαγές περιλάμβαναν μεταβολή στον αριθμό των θωρακικών και οσφυϊκών σπονδύλων (σε αρουραίους και κουνέλια) και αύξηση της συχνότητας υπεράριθμων ζευγών πλευρών (σε

αρουραίους). Δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες παραλλαγές στις δόσεις των 150 και 30 mg/kg/ημέρα (που αντιστοιχούν σε 11,9 και 0,24 φορές της κλινικής έκθεσης στα 400 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα) σε αρουραίους και κουνέλια, αντίστοιχα. Σε μια διερευνητική μελέτη εύρους για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση και αυξημένη συχνότητα πρώιμης απορρόφησης, καθώς και μειωμένο βάρος εμβρύου στα 500 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 21,8 φορές). Παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές εξωτερικές, σπλαχνικές και σκελετικές μεταβολές στα 500 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε δόσεις ≤ 150 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 10 φορές). Σε μια διερευνητική μελέτη εύρους για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε κουνέλια, παρατηρήθηκε ελαφρά αύξηση στη συχνότητα πρώιμης απορρόφησης στα 150 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 5,6 φορές). Εμβρυϊκές σπλαχνικές μεταβολές παρατηρήθηκαν σε δόσεις 150 mg/kg/ημέρα (περιθώριο έκθεσης βάσει της AUC 5,6 φορές).

Σε μία μελέτη προγεννητικής/μεταγεννητικής αναπτυξιακής τοξικότητας που διερεύνησε τις επιδράσεις της από στόματος χορηγούμενης ριλζαμπρουτινίμης, ως NOAEL για τη συστηματική τοξικότητα στη μητέρα (F0) θεωρήθηκε η δόση των 50 mg/kg/ημέρα (HED 8,1 mg/kg/ημέρα). Ως NOAEL για τη νεογνική/αναπτυξιακή τοξικότητα της γενιάς F1 θεωρήθηκε η δόση των 150 mg/kg/ημέρα (HED 24,2 mg/kg/ημέρα), ενώ ως NOAEL για την τοξικότητα στη γονική φάση των ενήλικων ζώων της γενιάς F1, την αναπαραγωγική τοξικότητα της γενιάς F1 και την εμβρυϊκή τοξικότητα της γενιάς F2 θεωρήθηκε η δόση των 300 mg/kg/ημέρα (HED 48 mg/kg/ημέρα).

Άλλες μελέτες τοξικότητας

Η ριλζαμπρουτινίμη δεν επέδειξε κανένα δυναμικό φωτοτοξικότητας στην *in vitro* δοκιμασία φωτοτοξικότητας με προσρόφηση ουδέτερου ερυθρού σε 3T3 κύτταρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460(i))
Κροσποβιδόνη (Τύπου A) (E 1202)
Στεαρυλοφοσφατικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E 1203)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Τάλκης (E 553b)
Sunset Yellow FCF (E 110)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή, αδιαφανής συσκευασία κυψελών από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)-αλουμίνιο σε χάρτινη θήκη τύπου πορτοφολιού με τα σύμβολα του ήλιου/της σελήνης που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας:

Κάθε κυψέλη τύπου πορτοφολιού περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 κυψέλες τύπου πορτοφολιού των 28)
- 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες τύπου πορτοφολιού των 28).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1974/001
EU/1/25/1974/002
EU/1/25/1974/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22,
Scoppito, 67019,
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το WAYRILZ κυκλοφορεί, όλοι οι ασθενείς που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το WAYRILZ έχουν πρόσβαση/ λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Κάρτα Ασθενούς (περιλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία, μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης)

1. Εκπαιδευτικό υλικό για τον ασθενή:

1.1 Κάρτα ασθενούς:

Η κάρτα ασθενούς είναι εναρμονισμένη με την επισήμανση του προϊόντος και περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η ριλζαμπρουτινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες.
- Διατύπωση που περιγράφει πώς να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με βάση τα ακόλουθα:
 - ο Θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριλζαμπρουτινίμη.
 - ο Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλζαμπρουτινίμη και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.
 - ο Η ριλζαμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επομένως, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης ή ο άνδρας σύντροφος θα πρέπει να χρησιμοποιεί μέθοδο φραγμού.
 - ο Εάν συμβεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλζαμπρουτινίμη, επικοινωνήστε αμέσως με τον θεράποντα ιατρό σας.
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογραφεί τη ριλζαμπρουτινίμη.
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους σχετικά με την αντισύλληψη κατά τη λήψη της ριλζαμπρουτινίμης.
- Να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να ανατρέξει στο ΦΟΧ για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της ριλζαμπρουτινίμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (με blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WAYRILZ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριλζαμπρουτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ριλζαμπρουτινίμπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει Sunset yellow FCF (E 110)

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1974/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/25/1974/002 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/25/1974/003 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΤΗΣ ΘΗΚΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΟΡΤΟΦΟΛΙΟΥ (χωρίς blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WAYRILZ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριλζαμπρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ριλζαμπρουτινίμης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει Sunset yellow FCF (E 110)

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

1. Πιέστε και κρατήστε εδώ
2. Τραβήξτε έξω την κάρτα κυψελών

Οδηγίες ανοίγματος:

[Εικόνα για τις οδηγίες ανοίγματος]

Πατήστε και κρατήστε πατημένο το κουμπί (1), ενώ παράλληλα τραβάτε προς τα έξω την κάρτα κυψελών (2).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΤΗΣ ΘΗΚΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΟΡΤΟΦΟΛΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WAYRILZ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριλζαμπρουτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πάρτε ένα δισκίο από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Ημέρα

Δευ

Τρ

Τετ

Πέμ

Παρ

Σάβ

Κυρ

Σύμβολο ήλιου/σελήνης

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WAYRILZ 400 mg
ριλζαμπρουτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κάρτα ασθενούς

Σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας για γυναίκες που λαμβάνουν WAYRILZ (ριλζαμπρουτινίμη)

Όνομα θεράποντος ιατρού: _____

Τηλέφωνο θεράποντος ιατρού: _____

Κύηση

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλζαμπρουτινίμη επικοινωνήστε αμέσως με τον θεράποντα ιατρό σας.
- Θα πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Αντισύλληψη

- Δεν είναι γνωστό εάν η ριλζαμπρουτινίμη επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για ένα μήνα μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου για να αποφύγετε την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν λαμβάνετε ορμονικό αντισυλληπτικό.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της ριλζαμπρουτινίμης, παρακαλώ ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

WAYRILZ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ριλζαμπρουτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το WAYRILZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το WAYRILZ
3. Πώς να πάρετε το WAYRILZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το WAYRILZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το WAYRILZ και ποια είναι η χρήση του

Το WAYRILZ περιέχει τη δραστική ουσία ριλζαμπρουτινίμη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton.

Το WAYRILZ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) όταν οι προηγούμενες θεραπείες για την ITP δεν ήταν αποτελεσματικές. Η ITP είναι μια αυτοάνοση νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται και καταστρέφει τα αιμοπετάλια στο αίμα, προκαλεί κόπωση και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αιμοπετάλια χρειάζονται γιατί βοηθούν στην πήξη του αίματος και σταματούν την αιμορραγία.

Η δραστική ουσία του WAYRILZ, η ριλζαμπρουτινίμη, δρα αναστέλλοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μια πρωτεΐνη στον οργανισμό η οποία διαδραματίζει ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα (την άμυνα του οργανισμού). Αναστέλλοντας αυτή την πρωτεΐνη, το WAYRILZ μπορεί να μειώσει την καταστροφή των αιμοπεταλίων και να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των υγιών αιμοπεταλίων στον οργανισμό. Αυτό βοηθά στη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το WAYRILZ

Μην πάρετε το WAYRILZ

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριλζαμπρουτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- έχετε λοίμωξη ή εάν παθαίνετε συχνά λοιμώξεις
- έχετε ηπατικά προβλήματα
- έχετε μια καρδιακή πάθηση γνωστή ως συγγενές σύνδρομο βραχέος QT ή οικογενειακό ιστορικό αυτού του συνδρόμου. Η λήψη της ριζαμπρουτινίμης θα μπορούσε να επιδεινώσει αυτήν την κατάσταση.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και WAYRILZ

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ειδικά εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, αλλά όχι μόνο. Ο λόγος είναι ότι η ριζαμπρουτινίμη μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Επίσης, κάποια άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα η ριζαμπρουτινίμη.

- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ριζαμπρουτινίμης στο αίμα και επομένως μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες
 - ο Ριτοναβίρη, ιτρακοναζόλη και φλουκοναζόλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - ο Κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - ο Βεραπαμίλη και διλτιαζέμη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- Φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση της ριζαμπρουτινίμης στο αίμα και επομένως μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητά
 - ο Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - ο Καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη (που είναι αντιεπιληπτικό και σταθεροποιητής της διάθεσης)
 - ο Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη και παντοπραζόλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή του καύσου)
 - Εάν απαιτείται θεραπεία με παράγοντα μείωσης του γαστρικού οξέος, εξετάστε τη χρήση φαρμάκου αναστολέα των υποδοχέων H₂, όπως φαμοτιδίνη και σιμετιδίνη ή αντιόξινων (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης). Πάρτε τη ριζαμπρουτινίμη τουλάχιστον 2 ώρες πριν πάρετε αυτά τα φάρμακα.
- Φάρμακα των οποίων η συγκέντρωση θα μπορούσε να αυξηθεί από τη ριζαμπρουτινίμη και επομένως μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται με ριζαμπρουτινίμη.
 - ο Μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σπασμών (επιληπτικών κρίσεων) ή επιληψίας)
 - ο Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των ανοσολογικών αντιδράσεων και την πρόληψη της απόρριψης οργάνου)
 - ο Διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού ή διαταραχών)
- Φάρμακα που μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά όταν λαμβάνονται με τη ριζαμπρουτινίμη
 - ο Ορμονικά αντισυλληπτικά. Δεν είναι γνωστό εάν η ριζαμπρουτινίμη επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές ή πρόσθετες μορφές αντισύλληψης.

Το WAYRILZ με τροφή

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο με γκρέιφρουτ, καραμπόλα και προϊόντα που περιέχουν αυτά τα φρούτα, καθώς και με νεράντζια (πικρά πορτοκάλια). Ο λόγος είναι ότι μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα αυτού του φαρμάκου στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σε ανθρώπους σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλζαμπρουτινίμη επικοινωνήστε αμέσως με τον θεράποντα γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν η ριλζαμπρουτινίμη επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης και για ένα μήνα μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, για να αποφύγετε να μείνετε έγκυες ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικό αντισυλληπτικό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Εσείς και ο γιατρός σας να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να θηλάσετε ή εάν θα σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος αυτού του φαρμάκου για τη μητέρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθανθείτε ζάλη αφού πάρετε αυτό το φάρμακο, θα πρέπει να αποφύγετε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το WAYRILZ περιέχει νάτριο

Το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το WAYRILZ περιέχει sunset yellow FCF (E 110)

Η λάκα αργιλίου sunset yellow FCF είναι μία χρωστική ουσία που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το WAYRILZ

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg δύο φορές ημερησίως (ένα δισκίο των 400 mg δύο φορές την ημέρα).

Μην αλλάξετε τη δόση σας ή σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός αν σας το πει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Μπορείτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή. Εάν εμφανίσετε διάρροια, ναυτία ή πόνο στην περιοχή του στομάχου (κοιλιακό) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η λήψη του με τροφή μπορεί να μειώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Να παίρνετε τα δισκία περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μη κόβετε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση WAYRILZ από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό ή φαρμακοποιό. Ενδέχεται να εμφανίσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το WAYRILZ

- Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα και επιστρέψτε στο κανονικό πρόγραμμα την επόμενη ημέρα.
- Η χαμένη δόση και η επόμενη κανονική προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθούν με διαφορά μεγαλύτερη των 2 ωρών.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με το πότε πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το WAYRILZ

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μη συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- COVID-19. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, πονόλαιμο ή νέα απώλεια γεύσης ή όσφρησης.
- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας, πόνο στο στήθος και βήχα που παράγει βλέννα με αλλοιωμένο χρώμα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Συχνές πολτώδεις κενώσεις (διάρροια)
- Λοιμώξεις της μύτης και του φάρυγγα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Τάση για εμετό (ναυτία)
- Πονοκέφαλος
- Πόνος στο στομάχι (κοιλιακή χώρα)
- COVID-19
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- Αίσθημα ζάλης
- Εμετός
- Δυσπεψία
- Βήχας
- Δερματικό εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το WAYRILZ

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη θήκη τύπου πορτοφολιού μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το WAYRILZ

Η δραστική ουσία είναι η ριλζαμπρουτινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ριλζαμπρουτινίμης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460(i)), κροσποβιδόνη (τύπου A) (E 1202), στεαρυλοφουμαρικό νάτριο.
- Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη (E 1203), πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521), διοξειδίο του τιτανίου (E 171), τάλκης (E 553b), sunset yellow FCF (E 110) (βλ. παράγραφο 2 Το WAYRILZ περιέχει sunset yellow FCF (E110)).

Εμφάνιση του WAYRILZ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το WAYRILZ είναι ένα πορτοκαλί, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σε σχήμα καψακίου, μεγέθους 16,6 x 8,1 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «P» στη μία πλευρά και το «400» στην άλλη πλευρά.

Το WAYRILZ διατίθεται σε συσκευασία κυψελών που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε χάρτινη θήκη τύπου πορτοφολιού. Σε κάθε κυψέλη υπάρχουν τα σύμβολα του ήλιου/της σελήνης για να σας βοηθήσουν να παίρνετε τη δόση σας την κατάλληλη στιγμή – τον ήλιο για την πρωινή δόση και τη σελήνη για τη βραδινή δόση. Η κυψέλη με τον ήλιο και η κυψέλη με τη σελήνη περιέχουν το ίδιο φάρμακο.

Κάθε κουτί περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 1 θήκη τύπου πορτοφολιού, 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 θήκες τύπου πορτοφολιού ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 7 θήκες τύπου πορτοφολιού.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22
Scoppito, 67019
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>