

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WAYRILZ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg riltsabrutinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 0,8 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Oranssi, kapselinmuotoinen tabletti, jonka koko on 16,6 x 8,1 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”P” ja toiselle puolelle ”400”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

WAYRILZ on tarkoitettu käytettäväksi immunologisen trombosytopenian (ITP) hoitoon aikuisille potilaille, joilla muut hoidot eivät ole tuottaneet riittävää vastetta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta hematologisten sairauksien hoidosta.

Annostus

Riltsabrutinibin suositeltu annos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Käyttö yhdessä CYP3A:n estäjien tai indusorien kanssa ja mahahappoa vähentävien aineiden kanssa

Taulukossa 1 esitetään suositukset valmisteiden käytöstä yhdessä sytokromi P450 -entsyymi 3A:n (CYP3A:n) estäjien tai indusorien kanssa ja mahahappoa vähentävien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Taulukko 1: Käyttö yhdessä CYP3A:n estäjien tai indusorien kanssa ja mahahappoa vähentävien aineiden kanssa

	Samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste	Käyttöä koskeva suositus
CYP3A:n estäjät	Voimakas tai kohtalainen CYP3A:n estäjä	Riltsabrutinibin samanaikaista käyttöä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos tällaisia estäjiä käytetään lyhytkestoisesti (esimerkiksi infektiolääkkeitä käytetään enintään 7 päivän ajan), riltsabrutinibin käyttö on keskeytettävä.
	Heikko CYP3A:n estäjä	Greipin, karambolan, näitä hedelmiä sisältävien valmisteiden ja pomeranssin samanaikaista käyttöä riltsabrutinibin kanssa on vältettävä, sillä kyseiset hedelmät ovat kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A:n estäjiä.
CYP3A:n indusorit	Voimakas tai kohtalainen CYP3A:n indusori	Riltsabrutinibin samanaikaista käyttöä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusorien kanssa on vältettävä.
	Heikko CYP3A:n indusori	Ei annosmuutosta.
Mahahappoa vähentävät aineet	Protonipumpun estäjät	Riltsabrutinibin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa on vältettävä.
	H2-reseptorisalpaajat tai antasidit	Jos mahahappoa vähentävän aineen käyttö on tarpeen, on harkittava H2-reseptorisalpaajan tai antasidin käyttöä. Riltsabrutinibi on otettava viimeistään 2 tuntia ennen H2-reseptorisalpaajan tai antasidin ottamista.

Annoksen jääminen väliin

Jos riltsabrutinibiannos jää väliin, se on otettava mahdollisimman pian samana päivänä, ja seuraavana päivänä palataan tavanomaiseen aikatauluun. Väliin jääneen annoksen ja tavanomaisen aikataulun mukaisen seuraavan annoksen välillä on oltava yli 2 tuntia. Ylimääräisiä tabletteja ei saa ottaa unohdetun kerta-annoksen korvaamiseksi.

Hoidon lopettaminen

Riltsabrutinibihoito on lopetettava 12 viikon hoidon jälkeen, jos verihiutalearvo ei ole suurentunut sellaiselle tasolle, jolla voidaan välttää kliinisesti merkittävä verenvuoto.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Rilsabrutinibia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Rilsabrutinibia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Rilsabrutinibia ei pidä antaa potilaille, joilla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rilsabrutinibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten immunologisen trombosytopenian hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rilsabrutinibi otetaan suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä joko aterian yhteydessä tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on ruoansulatuskanavan oireita, rilsabrutinibin ottaminen aterian yhteydessä saattaa parantaa siedettävyyttä. Potilaita on kehotettava nielemään tabletit kokonaisina veden kanssa. Tabletit on nieltävä kokonaisina eikä niitä saa pilkkoa, murskata tai pureskella, jotta voidaan olla varmoja, että oikea annos on otettu kokonaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia infektioita (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita) (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta, ja heille on järjestettävä asianmukainen hoito.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä rilsabrutinibihoidon aikana (ks. kohta 4.6). Jos potilas on nainen ja voi tulla raskaaksi, mahdollinen raskaus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista.

Maksan vajaatoiminta

Rilsabrutinibia ei pidä antaa potilaille, joilla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Bilirubiini ja transaminaasiarvot on määritettävä lähtötilanteessa ja kliinisen tarpeen mukaan rilsabrutinibihoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy maksa-arvojen poikkeavuuksia rilsabrutinibin käytön jälkeen, poikkeavien maksa-arvojen ja kliinisten merkkien ja oireiden seuranta on jatkettava kliinisen tarpeen mukaan.

QT-ajan lyheneminen

ITP-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä QTc-ajan muutoksia. QT-aikaa koskeneessa perusteellisessa tutkimuksessa riltsabrutinibin käyttö johti QTc-ajan lyhenemiseen (ks. kohta 5.1). Tämän löydöksen taustalla olevaa mekanismia ja sen merkitystä turvallisuuden kannalta ei tunneta. Kliinikoiden on noudatettava varovaisuutta määrätessään riltsabrutinibia potilaille, joilla QTc-aika saattaa lyhentyä entisestään (esim. potilaat, joilla on synnynnäinen lyhyt QT -oireyhtymä tai sukuanamneesissa tällainen oireyhtymä).

Apuaineet

Paraoranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää atsoväriaineisiin kuuluvaa paraoranssia (E 110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Riltsabrutinibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A:n välityksellä.

Aineet, jotka saattavat suurentaa riltsabrutinibin pitoisuutta plasmassa

Riltsabrutinibin samanaikainen käyttö kohtalaisen tai voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa suurentaa riltsabrutinibin pitoisuuksia plasmassa. Riltsabrutinibipitoisuuksien suureneminen saattaa suurentaa riltsabrutinibin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

CYP3A:n estäjät

Samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A:n estäjän (ritonaviirin) kanssa suurensi riltsabrutinibin $C_{\max}$ -arvon noin 5-kertaiseksi ja AUC-arvon noin 8-kertaiseksi terveillä tutkittavilla.

Kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ritonaviirin, klaritromysiinin, itakonatsolin, erytromysiinin, flukonatsolin, verapamiilin, diltiatseemin) käyttöä samanaikaisesti riltsabrutinibin kanssa on vältettävä. Jos tällaisia estäjiä käytetään lyhytkestoisesti (esimerkiksi infektiolääkkeitä käytetään enintään 7 päivän ajan), riltsabrutinibin käyttö on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Greipin, karambolan, näitä hedelmiä sisältävien valmisteiden ja pomeranssin samanaikaista käyttöä riltsabrutinibin kanssa on vältettävä, sillä kyseiset hedelmät ovat kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A:n estäjiä.

P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjät

Kun riltsabrutinibia käytettiin samanaikaisesti voimakkaan P-gp:n estäjän (kinidiinin) kanssa, riltsabrutinibialtistuksen todettiin suurentuneen hieman eli AUC-arvon todettiin suurentuneen 12,7 % verrattuna pelkän riltsabrutinibin käyttöön. Muutosta ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Aineet, jotka saattavat pienentää riltsabrutinibin pitoisuutta plasmassa

Riltsabrutinibin samanaikainen käyttö kohtalaisen tai voimakkaan CYP3A:n indusorin kanssa pienentää riltsabrutinibin pitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen käyttö protonipumpun estäjän kanssa pienentää riltsabrutinibin pitoisuuksia plasmassa. Plasman riltsabrutinibipitoisuuksien pieneneminen saattaa heikentää riltsabrutinibin tehoa.

CYP3A:n indusorit

Samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A:n estäjän (rifampisiinin) kanssa pienensi riltsabrutinibin $C_{\max}$ -arvoa ja AUC-arvoa terveillä tutkittavilla noin 80 %.

Riltsabrutinibin samanaikaista käyttöä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusorien (esim. karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenytoiinin) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.2).

Mahahappoa vähentävät aineet

Riltsabrutinibin liukoisuus pienenee, kun pH suurenee. Samanaikainen käyttö protonipumpun estäjän (esomepratsolin) kanssa pienensi riltsabrutinibin AUC-arvoa terveillä tutkittavilla 51 %.

Riltsabrutinibin samanaikainen käyttö H₂-reseptorisalpaajan (famotidiinin) kanssa pienensi riltsabrutinibin AUC-arvoa noin 36 %. Riltsabrutinibialtistuksessa ei havaittu merkitseviä muutoksia, jos riltsabrutinibi annettiin viimeistään 2 tuntia ennen famotidiinia.

Riltsabrutinibin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa on vältettävä. Jos mahahappoa vähentävän aineen käyttö on tarpeen, on harkittava H₂-reseptorisalpaajan käyttöä. Riltsabrutinibi on otettava viimeistään 2 tuntia ennen H₂-reseptorisalpaajan ottamista (ks. kohta 4.2). Antasidien käytöstä johtuvan mahalaukun pH-arvon suurenemisen vaikutusta riltsabrutinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, mutta se saattaa olla samankaltainen kuin famotidiinin (H₂-reseptorisalpaaja) käytön yhteydessä havaittu vaikutus. Siksi on suositeltavaa ottaa riltsabrutinibi viimeistään 2 tuntia ennen antasidin ottamista.

Aineet, joiden pitoisuuksia plasmassa riltsabrutinibi saattaa muuttaa

CYP3A:n substraattit

Riltsabrutinibi on sekä CYP3A4-entsyymin estäjä että sen indusori *in vitro*. 400 mg:n riltsabrutinibikerta-annoksen samanaikainen anto CYP3A:n substraatin (midatsolaamin) kanssa suurensi substraattialtistuksen 1,7-kertaiseksi terveillä tutkittavilla. Kun midatsolaami annettiin 2 tuntia riltsabrutinibiannoksen annon jälkeen, midatsolaamialtistus suureni noin 2,2-kertaiseksi. Toistuvien riltsabrutinibiannosten vaikutusta CYP3A4:n aktiivisuuteen ei arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Varovaisuus on tarpeen, jos riltsabrutinibia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini).

Kuljettajaproteiinien substraattit

Riltsabrutinibin on osoitettu voivan estää P-gp-, BCRP- ja OATP1B3-kuljettajaproteiinien toimintaa *in vitro*. Lääkeaineinteraktioiden riski on olemassa, joten varovaisuus on tarpeen, kun riltsabrutinibia annetaan samanaikaisesti sellaisten herkkien P-gp:n, BCRP:n tai OATP1B3:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. digoksiini, siklosporiini, takrolimuusi) (ks. kohta 5.2).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Riltsabrutinibin vaikutusta hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta. Siksi hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä vaihtoehtoja tai lisäksi toista erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää riltsabrutinibihoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan riltsabrutinibihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä riltsabrutinibihoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdasta 4.5 mahdollinen yhteisvaikutus hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa). Jos potilas on nainen ja voi tulla raskaaksi, mahdollinen raskaus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista.

Raskaus

Riltsabrutinibin ei saa käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Eläimillä tehtyjen, saatavilla olevien prekliinisten tutkimusten perusteella sikiöön voi kohdistua riskejä (ks. kohta 5.3). Riltsabrutinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö riltsabrutinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Ei myöskään tiedetä, vaikuttavatko ne maidoneritykseen tai imetettävään lapseen. Ei ole mahdollista päätellä, onko riltsabrutinibin käyttö imetyksen aikana turvallista. Riltsabrutinibia saa käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ylittävät sen mahdolliset riskit, mukaan lukien riskit imetettävälle lapselle.

Hedelmällisyys

Riltsabrutinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Riltsabrutinibin vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tutkittiin rotilla annoksilla, jotka olivat enintään 300 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 48 mg/kg/vrk). Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät viittaa siihen, että valmiste vaikuttaisi hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Riltsabrutinibilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Lievää huimausta on raportoitu joillakin riltsabrutinibia käyttäneillä potilailla, ja tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli (34,5 %), pahoinvointi (25,4 %), päänsärky (18,3 %), vatsakipu (15,8 %), COVID-19-tauti (15,5 %), nenänielutulehdus (11,6 %) ja nivelkipu (11,3 %). Yleisimpiä riltsabrutinibihoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, päänsärky ja keuhkokuume, ja jokaista niistä esiintyi 2 potilaalla (0,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin mainita, seuraavat haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat tietoihin 284 ITP-potilaasta, jotka altistuivat riltsabrutinibilta vaiheen 1/2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Hoidon mediaanikesto oli 6,6 kuukautta (vaihteluväli < 1 kuukausi – 70,8 kuukautta).

Haittavaikutukset on esitetty kunkin suositellun termin MedDRA-luokituksen mukaisen ensisijaisen elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on lueteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa esiintymistiheyden mukaan ja esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko

harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

MedDRA-luokituksen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys (kaikki vaikeusasteet)
Infektiot	COVID-19-tauti	Hyvin yleinen
	Nenänielutulehdus	Hyvin yleinen
	Keuhkokuume*	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen

*2 tapauksessa aspergilloosin vuoksi

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Riltsabrutinibille altistuneilla potilailla yleisimmät infektiin liittyvät haittavaikutukset olivat COVID-19-tauti (15,5 %) ja nenänielutulehdus (11,6 %). Useimmat infektiot olivat vaikeusastetta 1 tai 2 ja hävisivät 8 päivän kuluessa. Potilailla, joilla todettiin infektiotahaittavaikutus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2,9 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 41,7 kuukautta). LUNA 3 -tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana vaikeusasteen 2 tai tätä vaikeampia infektoita todettiin 17,3 %:lla riltsabrutinibiryhmässä ja 14,5 %:lla lumeryhmässä. Vaikeusasteen 3 tai tätä vaikeampia infektoita esiintyi 3,8 %:lla riltsabrutinibiryhmän potilaista eikä yhdelläkään lumeryhmän potilaista. LUNA 3 -tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana vakavia vaikeusasteen 3 tai tätä vaikeampia infektoita esiintyi 2:lla (1,5 %:lla) riltsabrutinibiryhmän potilaista; mukana oli kuolemaan johtanut keuhkokuumeetapaus, joka johtui aspergilloosista ja COVID-19-taudista; ja lumeryhmässä ei yhdelläkään.

Ruoansulatuselimistö

Riltsabrutinibille altistuneilla potilailla yleisimmät ruoansulatuskanavaan liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (34,5 %), pahoinvointi (25,4 %) ja vatsakipu (15,8 %). Suurin osa ruoansulatuskanavaan liittyvistä haittavaikutuksista oli vaikeusastetta 1, ja tapahtumien mediaanikesto ennen niiden häviämistä oli pahoinvoinnin osalta 19 päivää, vatsakivun osalta 12 päivää ja ripulin osalta noin 7 päivää. Potilailla, joilla todettiin infektiotahaittavaikutus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 4 päivää (vaihteluväli 1 päivä – 12,7 kuukautta).

Ihottuma

Riltsabrutinibille altistuneilla potilailla todetut ihottumatapaukset (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, kutiava ihottuma, eryteema, kyhmyruusu ja nokkosihottuma) eivät olleet vakavia. Kaikki tapaukset olivat vaikeusastetta 1 tai 2. Potilailla, joilla todettiin ihottumatahaittavaikutus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3,4 kuukautta (vaihteluväli 6 päivää – 57,7 kuukautta).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Riltsabrutinibille altistuneista potilaista (n = 284) 51 potilasta (17,9 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Näistä iäkkäistä potilaista 2 potilaalla (3,9 %) todettiin keuhkokuume vakavana haittavaikutuksena. Alle 65-vuotiailla potilailla 3 potilaalla (1,3 %) todettiin keuhkokuume ja COVID-19-tauti vakavana haittavaikutuksena.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Riltsabrutinibin yliannostukseen ei ole spesifistä vastaläkettä. Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava tiiviisti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja sopivaa oireenmukaista hoitoa on annettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Brutonin tyrosiinkinasi (BTK) on B-soluissa ja luontaisen immunitetin soluissa esiintyvä solunsisäinen signaalintimolekyyli. B-soluissa BTK-signaali johtaa B-solujen eloonjäämiseen, proliferaatioon ja kypsymiseen. Luontaisen immunitetin soluissa BTK osallistuu tulehduksellisiin reitteihin, muun muassa Tollin kaltaisen reseptorin signaaliin, Fc-gammareseptorin signaaliin ja NLRP3-inflammasomin aktivoitumiseen.

Riltsabrutinibi on selektiivinen, kovalenttinen, reversiibeli BTK:n estäjä, jonka viipymää BTK:ssa on muokattu off-target-vaikutusten eli muiden kuin kohdemolekyyliin liittyvien vaikutusten vähentämiseksi. Immunologisessa trombositopeniassa riltsabrutinibin terapeuttinen vaikutus perustuu immuunijärjestelmän toiminnan säätelyyn useilla eri tavoilla. Riltsabrutinibi estää B-solujen aktivoitumista, pysäyttää FcγR-välitteisen fagosytoosin ja mahdollisesti lievittää immunologiseen trombositopeniaan liittyvää kroonista tulehdusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

QT-aikaa koskeneessa perusteellisessa tutkimuksessa 400 mg:n riltsabrutinibiannoksen ja CYP3A:n estäjän (ritonaviirin) samanaikainen käyttö johti tilanteeseen, jossa plasman altistus oli 8 kertaa suurempi kuin pelkkää riltsabrutinibia käytettäessä. Näissä olosuhteissa QTc-ajan keskiarvo ei pidentynyt kliinisesti merkittävästi. Samassa tutkimuksessa todettiin pitoisuudesta riippuvaista QTc-ajan lyhenemistä niin, että lyhenemä oli enintään -10,2 ms (90 %:n luottamusväli: -12,24, -8,16), kun tutkittaville oli annettu supratherapeuttinen annos (riltsabrutinibia yhdistettynä 100 mg:n ritonaviiriannokseen). Lyheneminen oli vähäisempää [-7,3 ms (90 %:n luottamusväli: -9,33, -5,19)], kun riltsabrutinibiannostus oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Riltsabrutinibin turvallisuutta ja tehoa aikuisille potilaille, joilla oli primaari, persistoiva tai krooninen immunologinen trombositopenia (ITP), arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (LUNA 3 -tutkimus). Tutkimukseen kuului 24 viikkoa satunnaistettua hoitoa ja tämän jälkeen 28 viikon pituinen avoin vaihe sekä pitkäkestoinen jatkovaihe, joissa kaikki potilaat saivat riltsabrutinibia. Tähän tutkimukseen otetuilla potilailla ei ollut pitkäkestoista vastetta joko laskimoon annettuun immunoglobuliinihoitoon (IVIG/anti-D) tai kortikosteroidihoitoon tai heillä oli dokumentoitu intoleranssi tai riittämätön vaste jollekin ITP:n tavanomaiseen hoitoon kuuluvalla asianmukaisella hoidolla.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan riltsabrutinibia tai lumelääkettä, ja satunnaistamisessa käytettiin ositustekijöinä aiempaa splenektomiaa ja trombositopenian vaikeusastetta.

ITP:n lääkkeiden [suun kautta otettavien kortikosteroidien ja/tai trombopoietiniinireseptorin agonistin (TPO-RA)] samanaikainen käyttö sallittiin, jos annos oli vakaa vähintään 2 viikon ajan ennen tutkimuksen alkua ja koko kaksoissokkoutetun vaiheen ajan. Salvage-hoito sallittiin.

Vain potilaat, jotka saavuttivat vasteen kaksoissokkoutetun vaiheen ensimmäisten 12 viikon aikana, saivat jatkaa kaksoissokkoutettua hoitoa viikolle 24 asti ennen siirtymistä avoimeen vaiheeseen. Niillä potilailla, jotka eivät saavuttaneet vastetta, oli mahdollisuus siirtyä avoimeen vaiheeseen viikolla 13 tai lopettaa tutkimukseen osallistuminen. Avoimen vaiheen päätyttyä potilailla oli mahdollisuus siirtyä pitkäkestoiseen jatkovaiheeseen, jos he soveltuivat siihen.

LUNA 3 -tutkimuksessa satunnaistettiin ja hoitoa sai 202 potilasta, joista 133 oli riltsabrutinibiryhmässä ja 69 lumeryhmässä. Lähtötilanteessa iän mediaani oli 47 vuotta (vaihteluväli 18–80 vuotta), 62,9 % potilaista oli naisia, 61,9 % oli valkoihoisia ja 31,7 % oli aasialaisia. Tutkimuksen 202 potilaasta 15,8 % (riltsabrutinibiryhmä) ja 21,7 % (lumeryhmä) oli vähintään 65-vuotiaita ja 4,5 % (riltsabrutinibiryhmä) ja 4,3 % (lumeryhmä) oli vähintään 75-vuotiaita.

Lähtötilanteessa suurimmalla osalla (92,6 %:lla) potilaista oli krooninen ITP, ja mediaaniaika ITP-diagnoosin saamisesta oli 7,69 vuotta (vaihteluväli 0,3, 52,2 vuotta). 27,7 %:lle potilaista oli tehty splenektomia. Verihiutalearvon mediaani oli 15,3/E9l, ja lähes puolella potilaista (48 %) verihiutalearvo oli alle 15,0/E9l. 24 potilasta (11,9 %) oli saanut vain yhtä aiempaa hoitoa, ja 178 potilasta (88,1 %) oli saanut vähintään kahta aiempaa hoitoa. Aiempien hoitolinjojen määrän mediaani (splenektomia mukaan luettuna) oli 4 (vaihteluväli 1–15). ITP:n aiemmat hoidot vaihtelivat. Yleisimpiä aiempia hoitoja olivat kortikosteroidit (95,5 %), TPO-RA-valmisteet (68,8 %), IVIG-hoito tai anti-D-immunoglobuliini (55,4 %) ja CD20-molekyylin kohdennettu monoklonaalinen vasta-aine / rituksimabi (35,1 %). Lisäksi 65,8 % potilaista sai lähtötilanteessa sekä kortikosteroidihoitoa että TPO-RA-valmistetta. Lähtötilanteen ominaisuudet olivat yleisesti ottaen samanlaiset molemmissa ryhmissä.

Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana altistuksen keston mediaani oli 98 päivää (vaihteluväli 22–182) riltsabrutinibiryhmässä ja 84 päivää (vaihteluväli 17–173) lumeryhmässä. Hoitoaltistuksen kumulatiivinen kesto oli 44,3 osallistujavuotta riltsabrutinibiryhmässä ja 17,9 osallistujavuotta lumeryhmässä. Kaikki riltsabrutinibihoitoa saaneet potilaat saivat 400 mg riltsabrutinibia kahdesti vuorokaudessa. Lisäksi 39,8 % potilaista sai riltsabrutinibia ilman kortikosteroidihoitoa tai TPO-RA-valmistetta, 25,6 % sai riltsabrutinibia ja kortikosteroidihoitoa, 18,8 % sai riltsabrutinibia ja TPO-RA-valmistetta ja 15,8 % sai riltsabrutinibia ja sekä kortikosteroidihoitoa että TPO-RA-valmistetta.

Kaksoissokkoutetun vaiheen ensimmäisten 12 viikon aikana 85 potilaalla (63,9 %) riltsabrutinibiryhmässä ja 22 potilaalla (31,9 %) lumeryhmässä saavutettiin verihiutalearvon perustuva vaste ($\geq 50,0/E9l$ tai $30,0/E9l < 50,0/E9l$ ja arvo kaksinkertaistunut lähtötilanteesta). Potilailla, joilla saavutettiin vaste kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, mediaaniaika verihiutalearvon saavuttamiseen oli 15 päivää riltsabrutinibiryhmässä ja 50 päivää lumeryhmässä. Ne, joilla saavutettiin verihiutalearvon perustuva vaste viikkoon 13 mennessä, soveltuivat jatkamaan kaksoissokkoutetussa vaiheessa. 55 potilasta (41,4 %) riltsabrutinibiryhmässä ja 55 potilasta (79,7 %) lumeryhmässä

keskeytti kaksoissokkoutetun vaiheen, koska ennalta määritellyt verihäutalevasteen kriteerit eivät täyttyneet ja/tai koska tutkija arvioi, että vastetta ei saavutettu. Ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä katsottiin, että näiden henkilöiden hoito oli epäonnistunut.

LUNA 3 -tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli pitkäkestoinen verihäutalevaste. Pitkäkestoiseksi verihäutalevasteeksi katsottiin se, että viikoittain mitattu verihäutalearvo oli $\geq 50,0/E91$ vähintään 8 viikolla 24-viikkoisen kaksoissokkoutetun vaiheen viimeisistä 12 viikosta ilman salvage-hoitoa. Pitkäkestoisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi riltsabrutinibiryhmässä (23,3 %) kuin lumeryhmässä (0 %) kaksoissokkoutetun vaiheen aikana (tutkimuksen tulokset, ks. taulukko 3). Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin pitkäkestoinen verihäutalevaste, oli numeerisesti suurempi potilaiden saadessa riltsabrutinibia samanaikaisesti kortikosteroidihoidon ja/tai TPO-RA-hoidon kanssa (27,5 %) kuin riltsabrutinibimonoterapian yhteydessä (17 %).

Keskeisiin toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat verihäutalevasteen pysyvyys, kliinisen vasteen alku, salvage-hoidon käyttö sekä potilaan raportoima hoitotulos, joka liittyi uupumukseen ja verenvuotoon (tutkimuksen tulokset, ks. taulukko 3).

Taulukko 3: LUNA 3 -tutkimuksen tulokset 24 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana – aikuiset potilaat, ITT-populaatio

Tutkimuksen tulokset	Tilastotieto	Riltsabrutinibi 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 133)	Lumelääke (N = 69)
Pitkäkestoinen verihäutalevaste¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 %:n luottamusväli	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Riskiero (95 %:n luottamusväli) vs. lumelääke	23,1 (15,95, 30,31)	
	p-arvo < 0,0001		
Viikot, joiden aikana todettiin verihäutalevaste (viikkojen määrä)			
$\geq 50,0/E91$ tai $30,0/E91$ – $< 50,0/E91$ ²	Pienimmän neliösumman (LS) ⁴ keskiarvo (keskivirhe)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Pienimmän neliösumman keskiarvon ero (keskivirhe) vs. lumelääke	6,46 (0,782)	
	95 %:n luottamusväli	4,923, 7,990	
	p-arvo < 0,0001		
$\geq 30,0/E91$ ³	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Pienimmän neliösumman keskiarvon ero (keskivirhe) vs. lumelääke	6,31 (0,776)	
	95 %:n luottamusväli	4,787, 7,831	

	p-arvo < 0,0001		
Aika ensimmäiseen verihutalevasteeseen²	Aika ensimmäisen verihutalevasteen saavuttamiseen päivinä, mediaani (95 %:n luottamusväli)	36 (22, 44)	Ei saavutettu
	Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli) vs. lumelääke	3,10 (1,948, 4,934)	
	p-arvo < 0,0001		
Salvage-hoidon tarve	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Aika salvage-hoidon ensimmäiseen käyttökertaan päivinä, mediaani (95 %:n luottamusväli)	Ei saavutettu	56 (36, ei saavutettu)
	Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli) vs. lumelääke	0,48 (0,309, 0,733)	
	p-arvo = 0,0007		
IBLS-pistemäärän⁵ muutos lähtötilanteesta viikolla 25	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Pienimmän neliösumman keskiarvon ero (keskivirhe) vs. lumelääke	-0,087 (0,0251)	
	95 %:n luottamusväli	-0,1358, -0,0373	
	p-arvo = 0,0006		

¹ Määritelmä: niiden tutkittavien osuus, joilla saavutettiin verihutalearvo $\geq 50,0/E91$ vähintään kahdella kolmanneksella vähintään 8:sta ei-puuttuvasta sovitusta viikoittaisesta verihutalemittauksesta 24-viikkoisen sokkoutetun hoitovaiheen viimeisten 12 viikon aikana ilman salvage-hoitoa, edellyttäen, että vähintään 2 ei-puuttuvan sovitun viikoittaisen verihutalemittauksen tulos oli $\geq 50,0/E91$ 24-viikkoisen sokkoutetun hoitovaiheen viimeisten 6 viikon aikana.

² Verihutalearvo $\geq 50,0/E91$ tai $30,0/E91 - < 50,0/E91$ ja vähintään kaksinkertaistunut lähtötilanteesta ilman salvage-hoitoa.

³ Verihutalearvo $\geq 30,0/E91$ ja vähintään kaksinkertaistunut lähtötilanteesta ilman salvage-hoitoa.

⁴ LS: pienin neliösumma (Least Squares)

⁵ ITP Bleeding Scale -asteikko (IBLS, ITP:hen liittyvää verenvuotoa koskeva asteikko) on verenvuodon arviointiin tarkoitettu kysely, jossa pistemäärät vaihtelevat 0 pisteestä 2 pisteeseen. Suuremmat pistemäärät tarkoittavat, että merkittävää verenvuotoa on enemmän. Eri anatomisia alueita koskevien arvojen keskiarvo.

Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen 180 potilasta siirtyi avoimeen vaiheeseen (115 potilasta riltasabrutinibiryhmästä ja 65 potilasta lumeryhmästä kaksoissokkoutetun vaiheen aikana), ja hoidolle altistumisen kumulatiivinen kesto oli 75,6 osallistujavuotta. Näistä 180 potilaasta 115 potilasta pysyi mukana 28-viikkoisen avoimen vaiheen loppuun asti.

Avoimessa vaiheessa 14/65 (21,5 %) lumeryhmän potilaista saavutti pitkäkestoisen vasteen altistuttuaan riltasabrutinibille ja 10/84 (11,9 %) riltasabrutinibiryhmän potilaista saavutti pitkäkestoisen vasteen, vaikka ei ollut saavuttanut pitkäkestoista vastetta kaksoissokkoutetun vaiheen aikana.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset riltsabrutinibin käytöstä immunologisen trombositopenian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

ITP-potilaiden joukossa vakaassa tilassa keskimääräinen $C_{\max}$ (%CV) oli arviolta 150 ng/ml (56 %) ja AUC_{24h} (%CV) taas 1 540 ng·h/ml (57,5 %). Kertyminen, joka todettiin suurimpien mediaanipitoisuuksien kertaluvun muutoksena, oli 1,3-kertaista, kun 400 mg:n annoksia oli otettu kahdesti vuorokaudessa. Riltsabrutinibialtistus suurenee suunnilleen suorassa suhteessa annokseen annosalueella 300–600 mg.

Imeytyminen

Suun kautta annetun riltsabrutinibin absoluuttinen hyötyosuus oli 4,73 %. Mediaaniaika riltsabrutinibin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa ($t_{\max}$) oli 0,5–2,5 h.

Ruuan vaikutus

Riltsabrutinibin AUC-arvossa tai $C_{\max}$ -arvossa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun yksi 400 mg:n tabletti annettiin runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian yhteydessä ja tuloksia verrattiin lääkkeen antoon paasto-oloissa. Tässä yhteydessä $t_{\max}$ viivästy 1,5 tunnilla.

Jakautuminen

Kun valmiste annetaan laskimoon, jakautumistilavuus terminaaliossa (V_z) on 149 l. Riltsabrutinibi sitoutuu *in vitro* 97,5-prosenttisesti plasman proteiineihin (lähinnä ihmisen seerumin albumiiniin), ja veri–plasma-suhde on 0,786.

Metabolia

Riltsabrutinibi metaboloituu lähinnä CYP3A-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio/erittyminen

Riltsabrutinibi poistuu nopeasti plasmasta, ja sen $t_{1/2}$ on arviolta 3–4 tuntia.

^{14}C -leimatun 400 mg:n riltsabrutinibikerta-annoksen antamisen jälkeen radioaktiivisuus erittyi pääasiassa ulosteeseen (noin 86 %) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (noin 5 %) ja sappeen (noin 6 %). Noin 0,03 % riltsabrutinibista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli, paino (vaihteluväli 36–140 kg), etnisellä taustalla ja iällä (vaihteluväli 12–80 vuotta) ei ollut merkittävää vaikutusta riltsabrutinibin farmakokinetiikkaan. Riltsabrutinibin farmakokinetiikka on kiinalaisilla ja japanilaisilla samankaltainen kuin valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Riltsabrutinibialtistus suureni noin 1,5-kertaiseksi lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child–Pugh-luokka A) ja noin 4,5-kertaiseksi keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child–Pugh-luokka B). Riltsabrutinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Munuaisten vajaatoiminta

Riltsabrutinibin kliinisiin tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli lievä (60–90 ml/min) tai keskivaikea (30–60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset viittaavat siihen, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta riltsabrutinibialtistukseen.

Kuljettajaproteiinien esto

Riltsabrutinibin on osoitettu *in vitro* olevan P-gp:n substraatti ja vähäisemmässä määrin mahdollisesti myös BCRP:n substraatti. Riltsabrutinibi ei ollut OAT1:n, OAT3:n, OCT1:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n eikä BSEP:n substraatti. Riltsabrutinibin todettiin voivan estää P-gp:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BSEP:n toimintaa *in vitro*. Fysiologiaan perustuvat farmakokineetiikan simulaatiot (PBPK-simulaatiot) kuitenkin viittaavat siihen, että riltsabrutinibilla ei ole merkittävää vaikutusta P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatteihin (ks. kohta 4.5).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Altistus plasmassa ja BTK:n miehitys

Systeeminen altistus riltsabrutinibille on lyhytkestoista, mutta riltsabrutinibin vaikutus kohteeseen on pitkäkestoinen, sillä riltsabrutinibi irttaa hitaasti BTK:sta. Käytettäessä terapeuttisia annoksia terveillä osallistujilla todettiin pitkäkestoinen BTK:n miehitys ääreisveren mononukleaarisoluihin 24 tunnin aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

6 kuukauden pituisessa toistuvien annosten toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa rotilla todettiin, että kohde-elimä ovat ruokatorvi (verenvuoto), pohjukaissuoli (verenvuoto), mahalaukku (verenvuoto), aivot (tulehdusreaktio; neutrofiilinen tulehdusreaktio), kohtu (venyminen, pyometra), kohdunkaula (kohdun venyminen), emätin (kohdun venyminen) ja munasarjat (kohdun venyminen). NOAEL-arvo (lääkeannos, jolla ei havaittu olevan haittavaikutuksia) oli 150 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 4,5-kertainen altistusmarginaali) uroksilla ja 50 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 3,7-kertainen altistusmarginaali) naarailla. Riltsabrutinibiin liittyviä muutoksia ei todettu 4 viikon pituisen toipumisjakson aikana lukuun ottamatta aivoja. Aivoissa ei todettu näyttöä neurodegeneraatiosta eikä solumuutoksista.

9 kuukauden pituisessa toistuvia annoksia koskeneessa tutkimuksessa koirilla todettiin, että kohde-elimä ovat mahalaukku (epiteelinsisäisten lymfositien suurentunut määrä ja samanaikainen limakalvoatrofia) ja maksa (pigmentti Kupfferin soluissa, Kupfferin solujen hypertrofia ja ALAT- ja ASAT-arvojen suureneminen). Tässä tutkimuksessa NOAEL-arvon katsottiin olevan 30 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 0,4–0,5-kertainen altistusmarginaali). 4 viikon pituisen toipumisjakson lopussa maksa- ja mahalaukkumuutokset olivat korjautuneet lukuun ottamatta pigmenttiä Kupfferin soluissa.

Karsinogeenisuus/genotoksisuus

Riltsabrutinibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa (Amesin testissä) *in vitro*, ei ollut klastogeeninen ihmisen ääreisveren lymfositien kromosomipoikkeavuusmäärityksessä *in vitro* eikä ollut klastogeeninen luuytimen mikrotumetestissä rotilla *in vivo*.

Riltsabrutinibi ei ollut karsinogeeninen 6 kuukauden pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä. 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla todettiin riltsabrutinibiin liittyviä kilpirauhasen adenomia ja karsinomia urosrotilla annoksella 100 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 2,4-kertainen altistusmarginaali). Ei-karsinogeenisen annoksen katsottiin olevan 30 mg/kg/vrk (AUC-arvon

perusteella 0,64-kertainen altistusmarginaali) uroksilla ja 5 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 0,13-kertainen altistusmarginaali) naarailla. Transkriptomianalyysi viittaa siihen, että rotilla todettavat kilpirauhaskasvaimet johtuvat riltsabrutinibin välittämästä kilpirauhashormonien tasapainon häiriintymisestä. Tämän ei-genotoksisen vaikutuksen todettiin olevan rotille spesifinen, eikä kyseisen mekanismin katsota olevan merkityksellinen ihmisten kannalta. Tästä syystä katsotaan, että kilpirauhaskasvainten riski ihmisellä on pieni. Tässä tutkimuksessa todettiin suoliliepeen imusolmukkeissa ei-neoplastista erytroosia.

Kehitys- ja lisääntymistoksisuus

Uros- ja naarasrotilla tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu riltsabrutinibiin liittyviä vaikutuksia minkään lisääntymisparametrin kohdalla. Hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn ja alkion varhaiskehityksen kohdalla NOAEL-arvon katsottiin olevan 300 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 48 mg/kg/vrk), joka oli suurin arvioitu annos.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä definitiivisissä alkio- ja sikiötoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu riltsabrutinibiin liittyviä sikiön kehityshäiriöitä eikä sikiöiden ulkoisia tai sisäelin- tai luustoepämuodostumia. Alkion- ja sikiönkehitystä koskeneet NOAEL-arvot olivat 300 mg/kg/vrk rotilla ja 100 mg/kg/vrk kaniineilla ja ne olivat suurimmat arvioidut annokset. Alkioiden ja sikiöiden NOAEL-arvojen altistussuhteet (AUC) olivat rotilla 11,1-kertaiset ja kaniineilla 4,5-kertaiset verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Luustomuutoksia, joiden merkitys on tuntematon, havaittiin samoilla korkeimmilla annoksilla. Variaatiot koostuivat muutoksesta rinta- ja lannenikamien lukumäärässä (rotat ja kaniitit) sekä ylimääräisten kylkiluuparien esiintyvyyden lisääntymisestä (rotat). Tällaisia muutoksia ei havaittu annoksilla 150 mg/kg/vrk rotilla ja 30 mg/kg/vrk kaniineilla (joiden seurauksena altistus oli rotilla 11,9-kertainen ja kaniineilla 0,24-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa). Rotilla tehdyssä alkioita ja sikiöitä koskeneessa eksploratiivisessa annoshakututkimuksessa todettiin implantoituneiden alkioiden kuolemien lisääntymistä, varhaisten resorptioiden ilmaantuvuuden suurenemista ja sikiöiden painon pienenemistä annoksella 500 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 21,8-kertainen altistusmarginaali). Sikiöissä todettiin ulkoisia ja sisäelin- ja luustomuutoksia annoksella 500 mg/kg/vrk. Epämuodostumia ei todettu, kun annos oli $\leq$ 150 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 10-kertainen altistusmarginaali). Kaniineilla tehdyssä alkioita ja sikiöitä koskeneessa eksploratiivisessa annoshakututkimuksessa todettiin varhaisten resorptioiden ilmaantuvuuden lievää suurenemista annoksella 150 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 5,6-kertainen altistusmarginaali). Sikiöiden sisäelinmuutoksia havaittiin annoksella 150 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 5,6-kertainen altistusmarginaali).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa toksisuustutkimuksessa, jossa tutkittiin suun kautta annetun riltsabrutinibin vaikutuksia, emoihin (F0) kohdistuneen systeemisen toksisuuden NOAEL-arvon katsottiin olevan 50 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 8,1 mg/kg/vrk). F1-sukupolvessa vastasyntyneisiin kohdistuneen toksisuuden ja kehitystoksisuuden NOAEL-arvon katsottiin olevan 150 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 24,2 mg/kg/vrk). F1-sukupolvessa todetun parentaalisen systeemisen toksisuuden, F1-sukupolvessa todetun lisääntymistoksisuuden ja F2-sukupolvessa todetun alkiotoksisuuden osalta NOAEL-arvon katsottiin olevan 300 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 48 mg/kg/vrk).

Muut toksisuustutkimukset

Riltsabrutinibin ei todettu aiheuttavan valotoksisuutta 3T3-soluissa toteutetussa neutraalin punaväriin (Neutral Red) soluunottoon perustuvassa valotoksisuustestissä *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Krospovidoni (tyyppi A) (E1202)
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli (E1521)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen, läpinäkymätön polyvinyylikloridi (PVC) / polyklooritrifluorieteeni (PCTFE)–alumiini-läpipainopakkaus pahvitaskussa, jossa on aurinko- ja kuusymbolit ja 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot:

Yksi taitettu läpipainopakkaus sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksi pakkaus sisältää:

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia (2 kpl 28 tabletin taittopakkausta)

196 kalvopäällysteistä tablettia (7 kpl 28 tabletin taittopakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP on toimitettava

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa WAYRILZ on markkinoilla, kaikille potilaille, joiden odotetaan käyttävän WAYRIL-valmistetta, on saatavilla tai toimitetaan seuraava koulutusaineisto:

- Potilaskortti (sisältyy jokaiseen pakkaukseen yhdessä pakkausselosteen kanssa)

1. Potilaalle tarkoitettu koulutusaineisto:

1.1 Potilaskortti

Potilaskortti on tuotetietojen mukainen ja sisältää seuraavat keskeiset elementit:

- Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää rilzabrutinibia.
- Kuvaus siitä, kuinka mahdollista raskaudenaikaista altistumisriskiä voidaan vähentää sisältäen seuraavat seikat:
 - Raskaustesti on tehtävä ennen rilzabrutinibihoidon aloittamista.
 - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää rilzabrutinibihoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.
 - Rilzabrutinibi saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Siksi on käytettävä ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää tai mieskumppanin on käytettävä estomenetelmää.
 - Jos raskaus alkaa rilzabrutinibihoidon aikana, ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin.
- Rilzabrutinibia määränneen lääkärin yhteystiedot.
- Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava keskustelemaan ehkäisystä terveydenhuollon ammattilaisen kanssa rilzabrutinibihoidon aikana.
- Potilasta kehoitetaan tutustumaan pakkausselosteeseen saadakseen lisätietoja rilzabrutinibin turvallisuudesta.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (sisältää Blue Box -tiedot)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

WAYRILZ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
riltsabrutinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg riltsabrutinibia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110).

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1974/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/25/1974/002 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/25/1974/003 196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

WAYRILZ 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO (ilman Blue Box -tietoja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WAYRILZ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
riltsabrutinibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg riltsabrutinibia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110).

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

1. Paina tästä ja pidä pohjaan painettuna
2. Vedä läpipainopakkaus ulos

Avaamisohjeet:

[avaamisohjeet kuvana]

Paina painiketta ja pidä se pohjaan painettuna (1) ja vedä samalla läpipainopakkaus ulos (2).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

WAYRILZ 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

TAITTOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WAYRILZ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
riltsabrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ota yksi tabletti suun kautta kahdesti vuorokaudessa

Päivä

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Aurinko- tai kuusymboli

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WAYRILZ 400 mg
riltsabrutinibi
rilzabrutinib

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Potilaskortti

Tärkeää turvallisuustietoa naisille, jotka käyttävät WAYRILZ-valmistetta (rilzabrutinib)

Hoitavan lääkärin nimi: _____

Hoitavan lääkärin puhelinnumero: _____

Raskaus

- Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi riltsabrutinibihoidon aikana, ota välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriisi.
- Ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen on tehtävä raskaustesti.
- Keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttämistä, jos ole raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista.

Ehkäisy

- Ei tiedetä, vaikuttaako riltsabrutinibi hormonaalisen ehkäisyn tehoon.
- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana ja kuukauden ajan sen jälkeen, jotta välttyt tulemasta raskaaksi tämän lääkehoidon aikana.
- Kerro lääkärillesi, jos käytät hormonaalista ehkäisyä.

Voit katsoa lisätietoja riltsabrutinibin turvallisuudesta pakkausselosteesta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

WAYRILZ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit riksabrutinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä WAYRILZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat WAYRILZ-valmistetta
3. Miten WAYRILZ-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. WAYRILZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä WAYRILZ on ja mihin sitä käytetään

WAYRILZ-valmisteen vaikuttava aine on riksabrutinibi, joka kuuluu Brutonin tyrosiinikinaasin estäjien lääkeryhmään.

WAYRILZ-valmistetta käytetään immunologisen trombosytopenian (ITP) hoitoon aikuisille, jos aiemmat ITP:n hoidot eivät ole tehonneet riittävän hyvin. ITP on autoimmuunisairaus, jossa elimistön oma immuunijärjestelmä hyökkää veren verihiutaleita vastaan ja tuhoaa niitä. Sairaus aiheuttaa uupumusta ja suurentaa verenvuotoriskiä. Verihiutaleita tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuotojen tyrehtyttämiseen.

WAYRILZ-valmisteen vaikuttava aine, riksabrutinibi, vaikuttaa estämällä Brutonin tyrosiinikinaasia eli erästä elimistössä esiintyvää proteiinia, joka osallistuu immuunijärjestelmän (elimistön puolustusjärjestelmän) toimintaan. Estämällä tämän proteiinin toimintaa WAYRILZ voi vähentää verihiutaleiden tuhoutumista ja lisätä terveiden verihiutaleiden määrää elimistössä. Tämä pienentää osaltaan verenvuotoriskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat WAYRILZ-valmistetta

Älä ota WAYRILZ-valmistetta

- jos olet allerginen riksabrutinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa

- jos sinulla on infektio tai saat usein infektioita
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on sydänsairaus nimeltä synnynnäinen lyhyt QT -oireyhtymä tai tätä oireyhtymää on esiintynyt suvussasi. Rilsabrutinibin käyttö saattaa pahentaa tätä tilaa.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja WAYRILZ

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, etenkin jotakin seuraavista lääkkeistä. Rilsabrutinibi saattaa nimittäin muuttaa tiettyjen muiden lääkkeiden vaikutusta, ja tietyt muut lääkkeet saattavat muuttaa rilsabrutinibin vaikutusta.

- Lääkkeet, jotka voivat nostaa rilsabrutinibin pitoisuutta veressä ja siten lisätä haittavaikutuksia
 - ritonaviiri, itrakonatsoli ja flukonatsoli (käytetään virus- ja sieni-infektioiden hoitoon)
 - klaritromysiini ja erytromysiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
 - verapamiili ja diltiatseemi (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
- Lääkkeet, jotka voivat alentaa rilsabrutinibin pitoisuutta veressä ja siten heikentää tehoa
 - rifampisiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
 - karbamatsapiini ja fenytoiini (joita käytetään kouristuksia estävinä lääkkeinä ja mielialan tasaajina)
 - Protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli ja pantopratsoli (käytetään refluksitaudin tai närästyksen hoitoon)
 - Jos mahahappoa vähentävä hoito on tarpeen, harkitse H₂-salpaajan, kuten famotidiinin ja simetidiinin, tai antasidien käyttöä (käytetään refluksitaudin hoitoon). Ota rilsabrutinibi vähintään 2 tuntia ennen näiden lääkkeiden ottamista.
- Lääkkeet, joiden pitoisuus voi nousta rilsabrutinibin vaikutuksesta ja siten lisätä niiden haittavaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava, kun näitä lääkkeitä otetaan yhdessä rilsabrutinibin kanssa.
 - midatsolaami (käytetään kohtausten (kouristusten) tai epilepsian hoitoon)
 - siklosporiini ja takrolimuusi (käytetään immuunireaktioiden vähentämiseen ja elinsiirron hyljinnän estämiseen)
 - digoksiini (käytetään epänormaalin sydämen rytmin tai häiriöiden hoitoon)
- Lääkkeet, joiden teho voi heikentyä, kun niitä otetaan yhdessä rilsabrutinibin kanssa
 - hormonaalinen ehkäisy. Ei tiedetä, vaikuttaako rilsabrutinibi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon. Vaihtoehtoisia tai lisäehkäisy menetelmiä tulisi harkita.

WAYRILZ ruuan kanssa

Älä käytä tätä lääkettä greipin, karambolan, näitä hedelmiä sisältävien tuotteiden tai pomeranssien kanssa. Ne saattavat suurentaa tämän lääkkeen määrää veressä.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkkeen turvallisuudesta ihmisen raskauden aikana ei ole tietoa. Ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen on tehtävä raskaustesti. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos tulet raskaaksi ritsabrutinibihoidon aikana, ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin.

Ei tiedetä, vaikuttaako ritsabrutinibi hormonaalisen ehkäisyn tehoon. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana ja kuukauden ajan sen jälkeen, jotta välttyt tulehduksesta raskaaksi tämän lääkehoidon aikana. Kerro lääkärillesi, jos käytät hormonaalista ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Jos imetät tai aiot imettää, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Sinun ja lääkärin on päätettävä yhdessä, imetätkö vai käytätkö tätä lääkettä. Päätöksessä on otettava huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja tämän lääkkeen hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa tämän lääkkeen ottamisen jälkeen, sinun on vältettävä ajamista ja koneiden käyttöä.

WAYRILZ sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

WAYRILZ sisältää paraoranssia (E110)

Paraoranssi on väriaine, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten WAYRILZ-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon WAYRILZ-valmistetta otetaan

Suositeltu annos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa (yksi 400 mg:n tabletti kahdesti joka päivä).

Älä muuta lääkeannostasi äläkä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvo sinua tekemään niin.

WAYRILZ-valmisteen ottaminen

- Voit ottaa lääkkeen joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Jos sinulle tulee ripuli, pahoinvointia tai vatsakipu hoidon aikana, lääkkeen ottaminen ruuan kanssa voi lieventää näitä haittavaikutuksia.
- Ota tabletit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.
- Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kanssa. Älä pilko, murskaa äläkä pureskele tablettia.

Jos otat enemmän WAYRILZ-valmistetta kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi. Haittavaikutuksia saattaa esiintyä (ks. kohta 4).

Jos unohdat ottaa WAYRILZ-valmistetta

- Jos annos jää väliin ja muistat asian samana päivänä, ota väliin jäänyt annos heti. Palaa seuraavana päivänä normaaliin aikatauluun.
- Väliin jääneen annoksen ja tavanomaisen aikataulun mukaisen seuraavan annoksen välillä on oltava yli 2 tuntia.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma seuraavan annoksen oikeasta ajankohdasta.

Jos lopetat WAYRILZ-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset – melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- koronavirustauti (COVID-19). Oireita ovat kuume, vilunväristykset, yskä, hengitysvaikeudet, kurkkukipu tai uusi maku- tai hajuaistin menetys
- keuhkotulehdus (keuhkokuume). Oireita ovat hengenahdistus, rintakipu ja yskä, johon liittyy värjäytynyt lima.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli (tihentynyt ulostaminen, löysä uloste)
- nenä- ja nielutulehdus (nasofaryngiitti)
- pahoinvointi
- päänsärky
- vatsakipu
- koronavirustauti (COVID-19-tauti)
- nivelkipu (artralgia).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- keuhkotulehdus (keuhkokuume)
- huimaus
- oksentelu
- ruuansulatusvaivat (ylävatsavaivat)
- yskä
- ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. WAYRILZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja taskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä WAYRILZ sisältää

- Vaikuttava aine on riltsabrutinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg riltsabrutinibia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), krospovidoni (tyyppi A) (E1202), natriumstearyylifumaraatti.
- Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli (E1521), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), paraoranssi (E110) (ks. kohta 2, WAYRILZ sisältää paraoranssia [E110]).

WAYRILZ-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

WAYRILZ on oranssi, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 16,6 x 8,1 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrettu ”P” ja toiselle ”400”.

WAYRILZ on pakattu pahvikoteloon, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkausessa. Jokaisessa läpipainopakkausessa on aurinko- ja kuusymbolit, jotta annokset on helpompi ottaa oikeaan aikaan. Aurinkosymboli tarkoittaa aamuannosta ja kuusymboli ilta-annosta. Aurinkosymbolein ja kuusymbolein merkityissä läpipainopakauksen koloissa on samaa lääkettä.

Jokaisessa kotelossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia 1 taittopakkauksessa, 56 kalvopäällysteistä tablettia 2 taittopakkauksessa tai 196 kalvopäällysteistä tablettia 7 taittopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>