

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

WAYRILZ 400 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg rilzabrutinibet tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

0,8 mg sunset yellow FCF-et (E 110) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz.

Narancssárga, 16,5 × 8 mm méretű, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán „P”, másik oldalán „400” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A WAYRILZ immunthrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik más kezelések nem reagálnak (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és folytatni.

Adagolás

A rilzabrutinib ajánlott adagja naponta kétszer 400 mg.

CYP3A-gátlókkal vagy CYP3A -induktorokkal, vagy gyomorsavcsökkentő gyógyszerekkel együtt történő alkalmazás

A citokróm P450 enzim 3A (CYP3A)-gátlókkal vagy -induktorokkal, vagy gyomorsavcsökkentőkkel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás az 1. táblázatban található (lásd 4.5 pont).

1. táblázat: Egyidejű alkalmazás CYP3A-gátlókkal vagy -induktorokkal vagy gyomorsavcsökkentő gyógyszerekkel

	Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer	Ajánlott alkalmazás
--	-----------------------------------	---------------------

CYP3A-gátlók	Erős és közepesen erős CYP3A-gátló	Kerülni kell a rilzabrutinib egyidejű alkalmazását közepesen erős vagy erős CYP3A-gátlókkal. Ezen inhibitorok rövid távú alkalmazásakor (például fertőzés elleni szerek esetén legfeljebb 7 napig), a rilzabrutinib alkalmazását meg kell szakítani.
	Gyenge CYP3A-gátló	Kerülni kell a grépfrút, a csillaggyümölcs és az ezeket a gyümölcsöket tartalmazó termékek, valamint a keserűnarancs (sevillai narancs) és a rilzabrutinib egyidejű alkalmazását, mivel ezek közepesen erős vagy erős CYP3A-gátlók.
CYP3A-induktorok	Erős és közepesen erős CYP3A-induktorok	Kerülni kell a rilzabrutinib egyidejű alkalmazását közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal.
	Gyenge CYP3A-induktor	Nincs szükség dózismódosításra.
Gyomorsavcsökkentő gyógyszerek	Protonpumpa-gátlók (PPI-k)	Kerülni kell rilzabrutinib és a PPI-k egyidejű alkalmazását.
	H2-receptor-antagonisták vagy antacidumok	Ha gyomorsavcsökkentő gyógyszerrel történő kezelésre van szükség, meg kell fontolni H2-receptor-antagonista (H2RA) vagy antacidum alkalmazását. A rilzabrutinibet legalább 2 órával a H2RA vagy az antacidum bevétele előtt kell bevenni.

Kihagyott dózis

Ha a rilzabrutinib egy dózisa kimaradt, akkor a beteg a kihagyott dózist a lehető leghamarabb, még ugyanazon a napon vegye be, majd a következő napon az adagolást a szokásos adagolási rendnek megfelelően folytassa. A kihagyott dózist és a következő esedékes dózist több mint 2 óra különbséggel kell bevenni. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott dózis pótlására.

Kezelés leállítása

A rilzabrutinib-kezelést 12 hét után le kell állítani, ha a thrombocytaszám nem emelkedik olyan szintre, amely elegendő a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra idős (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A rilzabrutinibet nem vizsgálták klinikai vizsgálatokban súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A rilzabrutinibet nem vizsgálták klinikai vizsgálatokban súlyos (Child-Pugh C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos (Child-Pugh B osztály) vagy súlyos (Child-Pugh C osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél a rilzabrutinib nem adható (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A rilzabrutinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, ITP-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A rilzabrutinib szájon át alkalmazandó.

A tablettákat minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban kell bevenni, étkezés közben vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél emésztőrendszeri tünetek jelentkeznek, a rilzabrutinib étkezés közben történő alkalmazása javíthatja a tolerálhatóságot. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a tablettákat egészben, vízzel nyeljék le. Annak érdekében, hogy biztosan beadásra kerüljön a teljes dózis, a tablettákat nem szabad elvágni, összetörni és szétrágni sem.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos fertőzések

Súlyos fertőzéseket (köztük bakteriális, vírusos és gombás fertőzést is) jelentettek a klinikai vizsgálatok során (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a súlyos fertőzés jeleit és tüneteit és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a rilzabrutinib-kezelés alatt (lásd 4.6 pont). A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a kezelés megkezdése előtt.

Májkárosodás

Közepesen súlyos (Child-Pugh B osztály) vagy súlyos (Child-Pugh C osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél a rilzabrutinib nem adható (lásd 5.2 pont). A bilirubin- és a transzamináz-szinteket ellenőrizni kell a kiinduláskor, és klinikailag indokolt esetben a rilzabrutinib-kezelés során is. Amennyiben a rilzabrutinib alkalmazását követően májfunkció laboratóriumi vizsgálata során kóros eltérések jelentkeznek, a májenzimek monitorozását, valamint a klinikai jelek és tünetek követését folytatni kell az aktuális klinikai helyzetnek megfelelően.

QT-rövidülés

Az ITP-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban nem történt klinikailag jelentős QTc-intervallum változás. Egy átfogó QT-vizsgálatban a rilzabrutinib QTc-rövidülést okozott (lásd 5.1 pont). Bár az eredmények hátterében álló mechanizmus és az eredmények biztonságossági relevanciája nem ismert, a kezelőorvosnak körültekintéssel kell eljárnia, ha olyan betegnek írja fel a rilzabrutinibet, akinél fennáll a QTc-időtartam további csökkenésének kockázata (például veleszületett rövid QT szindrómában szenvedő betegek, vagy olyan betegek, akiknek a családi kórtörténetében ilyen szindróma szerepel).

Segédanyagok

Sunset yellow FCF

Ez a gyógyszer sunset yellow FCF (E 110) nevű azo színezőanyagot tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A rilzabrutinibet elsősorban a CYP3A metabolizálja.

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a rilzabrutinib plazmakoncentrációját

A rilzabrutinib és a közepesen erős vagy erős CYP3A-gátló együttes alkalmazása növeli a rilzabrutinib plazmakoncentrációját. A rilzabrutinib megnövekedett koncentrációja növelheti a rilzabrutinib mellékhatásainak kockázatát.

CYP3A-gátlók

Egy erős CYP3A-gátlóval (ritonavir) történő egyidejű alkalmazás körülbelül 5-szörösére növelte a rilzabrutinib C_{max} -ot, és 8-szorosára az AUC-t egészséges alanyoknál.

Kerülni kell a közepesen erős vagy erős CYP3A-gátlók (pl. ritonavir, klaritromicin, itraconazol, eritromicin, flukonazol, verapamil, diltiazem) egyidejű alkalmazását a rilzabrutinibbel. Ha ezeket az inhibitorokat rövid távon alkalmazzák (például fertőzés elleni gyógyszerek 7 napig vagy rövidebb ideig), akkor erre az időre meg kell szakítani a rilzabrutinib-kezelést (lásd 4.2 pont).

Kerülni kell a grépfrút, a csillaggyümölcs, és az ezeket a gyümölcsöket tartalmazó termékek, valamint a keserűnarancs (sevillai narancs) és a rilzabrutinib egyidejű alkalmazását, mivel ezek közepesen erős vagy erős CYP3A-gátlók.

P-glikoprotein (P-gp) gátlók

A rilzabrutinib és egy erős P-gp inhibitor (kinidin) egyidejű alkalmazását követően a rilzabrutinib expozíciójának mérsékelt, klinikailag nem jelentős növekedését figyelték meg: az AUC 12,7%-kal emelkedett az önmagában alkalmazott rilzabrutinibhez képest.

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a rilzabrutinib plazmakoncentrációját

A rilzabrutinib közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása csökkenti a rilzabrutinib plazmakoncentrációját. Protonpumpa-gátlóval történő egyidejű alkalmazás csökkenti a rilzabrutinib plazmakoncentrációját. A rilzabrutinib csökkent plazmakoncentrációja csökkentheti a rilzabrutinib hatásosságát.

CYP3A-induktorok

Erős CYP3A-induktorral (rifampicin) történő egyidejű alkalmazás körülbelül 80%-kal csökkentette a rilzabrutinib C_{max} -ot és az AUC-t egészséges alanyoknál.

Kerülni kell a rilzabrutinib egyidejű alkalmazását közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal (pl. karbamazepin, rifampicin, fenitoin) (lásd 4.2 pont).

Gyomorsavcsökkentő gyógyszerek

A rilzabrutinib oldhatósága a pH emelkedésével csökken. Protonpumpa-gátlóval (ezomeprazol) történő egyidejű alkalmazás 51%-kal csökkentette a rilzabrutinib AUC-értékét egészséges alanyoknál. A rilzabrutinib és egy H₂-receptor-antagonista (famotidin) egyidejű alkalmazása körülbelül 36%-kal csökkentette a rilzabrutinib AUC-értékét, és nem figyeltek meg jelentős változást a rilzabrutinib expozíciójában, ha a rilzabrutinibet legalább 2 órával a famotidin előtt alkalmazták.

Kerülni kell a rilzabrutinib és a protonpumpa-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha egyidejűleg gyomorsavcsökkentővel való gyógyszeres kezelésre van szükség, meg kell fontolni H₂-receptor-antagonista alkalmazását. A rilzabrutinibet legalább 2 órával a H₂-receptor-antagonista bevétele előtt kell bevenni (lásd 4.2 pont). A gyomor pH-értékének antacidumokkal történő emelésének hatását a rilzabrutinib farmakokinetikájára nem vizsgálták, de hasonló lehet a famotidinnél (H₂-receptor-antagonista) tapasztaltnak. Ezért a rilzabrutinibet legalább 2 órával az antacidum bevétele előtt ajánlott bevenni.

Olyan gyógyszerek, amelyek plazmakoncentrációját a rilzabrutinib módosíthatja

CYP3A szubsztrátok

A rilzabrutinib a CYP3A4 enzim *in vitro* inhibitora és induktora is. Egyszeri 400 mg-os rilzabrutinib dózis egyidejű alkalmazása CYP3A szubsztráttal (midazolám) 1,7-szeresére növelte a szubsztrát expozíciót egészséges alanyoknál. Amikor a midazolámot 2 órával a rilzabrutinib dózis után alkalmazták, a midazolám expozíció körülbelül 2,2-szeresére emelkedett. A rilzabrutinib ismétlődő adagolásának CYP3A4-aktivitásra gyakorolt hatását nem értékelték klinikai vizsgálatokban. Elővigyázatosan kell eljárni, ha a rilzabrutinibet szűk terápiás tartományú CYP3A szubsztrátokkal (pl. ciklosporin) együtt alkalmazzák.

Transzporter szubsztrátok

A rilzabrutinib *in vitro* potenciális gátló hatást mutatott a P-gp, BCRP és OATP1B3 transzporterekkel szemben. Fennáll a gyógyszerkölsönhatások lehetséges kockázata, ezért elővigyázatosság szükséges, ha a rilzabrutinibet P-gp, BCRP vagy OATP1B3 érzékeny szubsztrátokkal (például digoxin, ciklosporin, takrolimusz) egyidejűleg alkalmazzák (lásd 5.2 pont).

Hormonális fogamzásgátlók

Nem ismert a rilzabrutinib hormonális fogamzásgátlók plazmakoncentrációjára gyakorolt hatása. Ezért, a fogamzóképes nőknek egy másik nem hormonális módszert vagy egy további nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a rilzabrutinib-kezelés alatt és kezelés abbahagyása után még legalább 1 hónapig (lásd 4.6 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a rilzabrutinib-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még legalább 1 hónapig (lásd 4.5 pont lehetséges gyógyszerkölsönhatások hormonális fogamzásgátlókkal). A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni a kezelés megkezdése előtt.

Terhesség

A rilzabrutinib nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A rendelkezésre álló nem klinikai, állatokkal végzett vizsgálatok alapján fennállhat a magzatot érintő kockázat (lásd 5.3 pont). A rilzabrutinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Szoptatás

A rilzabrutinib vagy metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával, valamint a tejtermelésre és az anyatejjel táplált csecsemőre gyakorolt hatásaival kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ. A rilzabrutinib szoptatás alatti biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem lehet következtetéseket levonni. A rilzabrutinibet csak akkor szabad szoptatás alatt alkalmazni, ha az anyánál várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat, ideértve az anyatejjel táplált csecsemőre vonatkozó kockázatokat is.

Termékenység

Nincsenek adatok a rilzabrutinib humán termékenységre gyakorolt hatásáról. A rilzabrutinib hím és nőstény állatok termékenységeire gyakorolt hatását patkányoknál legfeljebb 300 mg/ttkg/nap dózisokban vizsgálták [48 mg/ttkg/nap humán dózisnak megfelelő (HED)]. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutatnak termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rilzabrutinib kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány rilzabrutinibet szedő betegnél szédülésről számoltak be, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességének értékelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés (34,5%), a hányinger (25,4%), a fejfájás (18,3%), a hasi fájdalom (15,8%), a COVID-19 fertőzés (15,5%), a nasopharyngitis (11,6%), és az arthralgia (11,3%) volt. A rilzabrutinib-kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások, amelyek egyenként 2 betegnél (0,7%) fordultak elő, a hasmenés, a hányinger, a fejfájás és a tüdőgyulladás voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisági kategóriája – amennyiben nincs másként jelölve – az I/II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban rilzabrutinibbel kezelt 284, ITP-ben szenvedő beteg adatain alapul (lásd 5.1 pont). Az expozíció medián időtartama 6,6 hónap volt (tartomány: <1 hónap – 70,8 hónap).

A mellékhatások besorolása a MedDRA szervrendszer kategóriák (SOC) szerint, preferált kifejezések alapján van meghatározva. A mellékhatások gyakoriságuk szerint, az egyes szervrendszereken (SOC) belül csökkenő súlyosság sorrendjében kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság (Minden kategória)
	COVID-19 fertőzés	Nagyon gyakori

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	Pneumonia*	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hányás	Gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkíütés	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori

*Aspergillosis okozta 2 esetben.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A rilzabrutinibbel kezelt betegeknek a leggyakoribb fertőzőes mellékhatás a COVID-19 fertőzés (15,5%) és a nasopharyngitis (11,6%) volt. A fertőzések többsége 1-es vagy 2-es fokozatú volt, és 8 napon belül elmúlt. Azoknál, akiknél a fertőzés mellékhatásként jelentkezett, a kialakulásig eltelt medián idő 2,9 hónap volt (tartomány: 1 nap; 41,7 hónap). A LUNA-3 vizsgálat kettős vak kezelési időszakában a rilzabrutinib-csoportban 17,3%, a placebocsoportban pedig 14,5% volt 2-es vagy magasabb fokozatú fertőzés. 3-as vagy magasabb fokozatú fertőzés a rilzabrutinib-csoport 3,8%-nál jelentkezett, a placebocsoportban pedig nem fordult elő. A LUNA-3 vizsgálat kettős vak időszakában, súlyos 3-as vagy magasabb fokozatú fertőzés mellékhatás a rilzabrutinib-csoportban 2 betegnél (1,5%) jelentkezett (ideértve 1, aspergillosis és COVID-19 fertőzés okozta, halálos kimenetelű pneumonia esetet), a placebocsoportban pedig nem fordult elő.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A rilzabrutinibbel kezelt betegeknek a leggyakoribb emésztőrendszeri mellékhatás a hasmenés (34,5%), a hányinger (25,4%) és a hasi fájdalom (15,8%) volt. Az emésztőrendszeri mellékhatások többsége 1-es fokozatú volt, és a megszűnésig eltelt medián idő a hányingernél 19 nap, a hasi fájdalomnál 12 nap, a hasmenésnél pedig körülbelül 7 nap volt. Akiknél jelentkeztek emésztőrendszeri mellékhatások, a kialakulásig eltelt medián idő 4 nap volt (tartomány: 1 nap; 12,7 hónap).

Bőrkíütés

A rilzabrutinibbel kezelt betegeknek minden bőrkíütéses eset (beleértve a maculo-papulosus bőrkíütést, a papulosus bőrkíütést, az erythemás bőrkíütést, a viszkető bőrkíütést, az erythemát, az erythema nodosumot, és az urticariát is) nem súlyos, 1-es vagy 2-es fokozatú volt. Akiknél jelentkezett bőrkíütés, a kialakulásig eltelt medián idő 3,4 hónap volt (tartomány: 6 nap; 57,7 hónap).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A rilzabrutinib-expozíciónak kitett betegek (n=284) közül 51 (17,9%) volt 65 éves vagy idősebb. Ezen idős betegek közül 2-nél (3,9%) jelentkezett pneumonia súlyos mellékhatásként. A 65 évesnél fiatalabb betegek közül 3-nál (1,3%) jelentkezett pneumonia és COVID-19 fertőzés súlyos mellékhatásként.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rilzabrutinib túladagolására nincs specifikus antidotum. Túladagolás esetén a betegnél szigorúan ellenőrizni kell a mellékhatások jeleit és tüneteit, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell indítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) a B-sejt és a veleszületett immunsejtek intracelluláris jelátviteli molekulája. A B-sejtekben a BTK jelátvitel a B-sejtek túlélését, proliferációját és érését eredményezi. A veleszületett immunsejtekben a BTK részt vesz a gyulladásos útvonalakban, ide tartozik az NLRP3-inflammoszóma aktiválása, a Toll-szerű receptor jelátvitel és az Fc-gamma-receptor (FcγR) jelátvitel is.

A rilzabrutinib a BTK szelektív, kovalens, reverzibilis inhibitora, amelynek célzott kötődési ideje van a BTK-hoz, ezzel csökkentve a nem kívánt hatásokat más célpontokon. Az ITP-ben a rilzabrutinib multiimmun modulációval fejti ki terápiás hatását: gátolja a B-sejt-aktivációt, megszakítja az FcγR által közvetített fagocitózist és potenciálisan csökkenti az ITP-vel összefüggő krónikus gyulladást.

Farmakodinámiás hatások

Szív elektrofiziológia

A „Thorough QT Study” vizsgálatban a 400 mg rilzabrutinib és a CYP3A-gátló (ritonavir) egyidejű alkalmazása 8-szor magasabb rilzabrutinib-plazmaexpozíciót eredményezett, mint az önmagában alkalmazott rilzabrutinib. Ilyen körülmények között nem figyeltek meg klinikailag releváns mértékű átlagos QTc-intervallum megnyúlást. Ugyanebben a vizsgálatban a QTc-intervallum koncentrációfüggő rövidülését figyelték meg. A maximális rövidülés -10,2 ms (90%-os CI: -12,24; -8,16) a terápiás tartományt meghaladó (szupraterápiás) (rilzabrutinib és 100 mg ritonavir kombinációja) dózis után. A rövidülés kisebb mértékű volt [-7,3 ms (90%-os CI: -9,33; -5,19)] a napi kétszer adagolt 400 mg rilzabrutinib esetében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A rilzabrutinib biztonságosságát és hatásosságát primer, tartósan fennálló vagy krónikus immunthrombocytopeniában (ITP-ban) szenvedő felnőtt betegeknél egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrolllos, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték, amely egy 24 hetes vak kezelési időszakból állt, amelyet egy 28 hetes nyílt kezelési időszak majd egy hosszú távú kiterjesztett időszak követett. Ez utóbbi két időszakban az összes beteg rilzabrutinibet kapott (LUNA 3 vizsgálat). A vizsgálatba bevont betegek nem mutattak tartós választ sem intravénás immunglobulinra (IVIg/anti-D-re), sem pedig kortikoszteroidra (CS-ra), vagy intoleranciát vagy elégtelen választ írtak le náluk a szokásos ITP terápiákkal szemben.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták rilzabrutinibre vagy placebo-ra. A randomizálást a korábbi splenectomia és a thrombocytopenia súlyossága alapján rétegezték.

Egyidejűleg alkalmazott ITP kezelések [orális kortikoszteroid és/vagy thrombopoietin-receptor agonista (TPO-RA)] megengedettek voltak változatlan dózisban legalább 2 héttel a vizsgálat megkezdése előtt, és a kettős vak kezelési időszak alatt. Kiegészítő (rescue) terápia ugyancsak megengedett volt.

Csak azok a betegek folytathatták a kettős vak kezelési időszakot a 24. hétig (majd léphettek be a nyílt kezelési időszakba), akik a kettős vak időszak első 12 hetében terápiás választ mutattak. Azok, akik nem reagáltak, már a 13. héten beléphettek a nyílt kezelési időszakba, vagy kiléphettek a vizsgálatból. A nyílt kezelési időszak befejezése után az alkalmas betegek folytathatták a kezelést a hosszú távú kiterjesztett időszakban.

A LUNA 3 vizsgálatban 202 beteget randomizáltak és kezeltek, 133 beteg került a rilzabrutinib-csoportba, és 69 beteg a placebocsoportba. Kiinduláskor a medián életkor 47 év volt (tartomány: 18–80 év), a betegek 62,9%-a volt nő, 61,9%-a fehérbőrű, és 31,7%-a ázsiai. A 202 beteg 15,8%-a, (rilzabrutinib-csoport) és 21,7%-a (placebocsoport) volt 65 éves vagy idősebb, 4,5%-a (rilzabrutinib-csoport) és 4,3%-a (placebocsoport) pedig 75 éves vagy idősebb.

A kiinduláskor a betegek többsége (92,6%) már krónikus ITP-ben szenvedett, az ITP diagnózisa óta eltelt medián idő 7,69 év volt (tartomány: 0,3; 52,2 év), és 27,7%-a már átesett splenectomián. A medián vérlemezkeszám 15 300/μl volt, és a betegek majdnem a felénél (48%-) 15 000/μl-nél volt alacsonyabb. 24 (11,9%) beteg csak egy korábbi kezelést kapott, és 178 (88,1%) beteg ≥ 2 korábbi kezelést kapott. A korábbi kezelések, beleértve a lépeltávolítást is, medián száma 4 volt (tartomány: 1–15). A korábbi ITP-kezelések változóak voltak, a leggyakrabban alkalmazott korábbi kezelés a kortikoszteroid (95,5%), a TPO-RA-k (68,8%), IVIg vagy anti-D immunglobulinok (55,4%) és az anti-CD20 monoklonális antitest/rituximab (35,1%) volt. Ezenkívül a kiinduláskor a betegek 65,8%-a kapott kortikoszteroidot+TPO-RA-t. A kiindulási jellemzők általában mindkét csoportban hasonlóak voltak.

A kettős vak időszak alatt az expozíció medián időtartama 98 nap (tartomány: 22–182) volt a rilzabrutinib-csoportban és 84 nap (tartomány: 17–173) volt a placebocsoportban. A kezelési expozíció kumulatív időtartama 44,3 részvételi év volt a rilzabrutinib-csoportban, és 17,9 részvételi év a placebocsoportban. Minden rilzabrutinibbel kezelt beteg 400 mg dózist kapott naponta kétszer. Ezenkívül a betegek 39,8%-a kapott rilzabrutinibet kortikoszteroid vagy TPO-RA nélkül, 25,6%-a kapott rilzabrutinibet+kortikoszteroidot, 18,8%-a rilzabrutinibet+TPO-RA-t, és 15,8%-a pedig rilzabrutinibet+kortikoszteroidot+TPO-RA-t.

A kettős kezelési időszak első 12 hetében a rilzabrutinib-csoportban 85 beteg (63,9%), és 22 beteg (31,9%) ért el választ a thrombocytaszám alapján ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, vagy $30\ 000/\mu\text{l}$ és $< 50\ 000/\mu\text{l}$ között, és a thrombocytaszám a duplája a kiindulási értéknek). A kettős vak kezelési időszak alatt választ mutató betegeknél a thrombocytaválaszig eltelt medián idő 15 nap volt a rilzabrutinib-csoportban, és 50 nap a placebocsoportban. Azok a betegek, akik a 13. hétre thrombocytaszám-választ mutattak, folytathatták a kettős vak kezelési időszakot. A rilzabrutinib-csoportban 55 beteg (41,4%) és a placebocsoportban is 55 beteg (79,7%) hagyta abba kezelést a kettős vak időszakban amiatt, hogy nem érte el a thrombocytaválaszra vonatkozó, előre meghatározott kritériumokat és/vagy amiatt, hogy a vizsgálóorvos megítélése szerint nem mutattak választ. Ezeknél betegeknél a kezelést sikertelennek minősítették az elsődleges végpont elemzésében.

A LUNA 3 vizsgálatban az elsődleges végpont a tartós thrombocytaválasz volt. A tartós thrombocytaválasz a heti $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ thrombocytaszám elérése volt a 24 hetes kettős vak időszak utolsó 12 hetéből legalább 8 héten át, kiegészítő (rescue) terápia nélkül. A tartós választ elérő betegek aránya szignifikánsan magasabb volt a rilzabrutinib-csoportban (23,3%) a placebocsoportéhoz (0%) képest a kettősvak kezelési időszak alatt (a vizsgálati kimeneteleket lásd 3. táblázatban). A rilzabrutinibbel egyidejűleg kortikoszteroidot és/vagy TPO-RA-t kapó betegek számszerűleg nagyobb százaléka (27,5%) mutatott tartós thrombocytaválaszt a rilzabrutinib-monoterápiát kapó betegeknél megfigyelttel (17%) összehasonlítva.

A fő másodlagos végpontok közé tartozott a thrombocytaválasz fennmaradása, a klinikai válasz jelentkezése, a kiegészítő (rescue) terápia alkalmazása, valamint a beteg által jelentett, vérzéssel kapcsolatos kimenetek (a vizsgálati kimeneteket lásd a 3. táblázatban).

3. táblázat: LUNA 3 vizsgálati kimenetek a 24 hetes kettős vak időszak alatt – felnőtt ITT populáció

Vizsgálati kimenetek	Statisztika	Rilzabrutinib naponta kétszer 400 mg (N=133)	Placebo (N=69)
Tartós thrombocytaválasz¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95%-os CI	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Kockázati különbség (95%-os CI) a placebohoz képest	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-érték < 0,0001		
Thrombocytaválasz fennállása (hetek száma)			
≥50 000/μl vagy 30 000/μl és <50 000/μl között ²	LS ⁴ átlag (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS átlagos különbség (SE) a placebohoz képest	6,46 (0,782)	
	95%-os CI	4,923; 7,990	
	p-érték <0,0001		
≥ 30 000/μL ³	LS átlag (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS átlagos különbség (SE) a placebohoz képest	6,31 (0,776)	
	95%-os CI	4,787; 7,831	
	p-érték<0,0001		
Az első thrombocytaválaszig eltelt idő²	Az első thrombocytaválaszig eltelt napok számának mediánja (95%-os CI)	36 (22; 44)	NR ⁵
	Relatív hazard (95%-os CI) vs. placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-érték<0,0001		
Kiegészítő (rescue) terápiára volt szükség	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Kiegészítő terápia első alkalmazásáig eltelt napok számának mediánja (95%-os CI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Relatív hazard (95%-os CI) vs. placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-érték = 0,0007		
	LS átlag (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)

Az IBLS pontszám⁶ változása a kiinduláshoz képest a 25. héten	LS átlagos különbség (SE) a placebohoz képest	-0,087 (0,0251)	
	95%-os CI	-0,1358; -0,0373	
	p-érték = 0,0006		

¹ Definíció szerint azon résztvevők aránya, akiknél a 24 hetes kettős vak kezelési időszak utolsó 12 hetében legalább 8, a tervezett heti időpontban végzett mérések legalább kétharmadában a thrombocytaszám $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ volt kiegészítő (rescue) terápia szükségessége nélkül, feltéve hogy ugyanennek a 24 hetes kettős vak kezelési időszaknak az utolsó 6 hetében is a heti tervezett alkalmak közül legalább kétszer mértek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ -es thrombocytaszámot.

² Thrombocytaszám $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vagy $30\ 000/\mu\text{l}$ és $< 50\ 000/\mu\text{l}$ között van, és legalább a duplájára emelkedett a kiindulási értékhez képest, kiegészítő (rescue) terápia szükségessége nélkül.

³ Thrombocytaszám $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, és legalább a duplájára emelkedett a kiindulási értékhez képest, kiegészítő (rescue) terápia szükségessége nélkül.

⁴ LS: Legkisebb négyzet

⁵ NR: Nem érték el

⁶ Az ITP-ben jelentkező vérzést értékelő skála (ITP bleeding scale, IBLS) egy, a vérzést 0 és 2 közötti pontszámokkal értékelő kérdőív, ahol a magasabb pontszámok a jelentős vérzés nagyobb mértékű jelenlétét jelzik; a különféle anatómiai helyeken észlelt vérzések átlaga.

A kettős vak időszak után 180 beteg lépett be a nyílt kezelési időszakba (115 beteg a rilzabrutinib-csoportból és 65 beteg a placebocsoportból), a kezelés alatti expozíció kumulatív időtartama 75,6 részvételi év volt. Ebből a 180 betegből 115 fejezte be a 28 hetes nyílt időszakot.

A nyílt kezelési időszakban a placebocsoportban 65-ből 14 beteg (21,5%) ért el tartós választ a rilzabrutinib-expozíció után, a rilzabrutinib-csoportban pedig 8-ből 10 beteg (11,9%) ért el tartós választ annak ellenére, hogy ők a kettős vak időszakban nem mutattak tartós választ.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez a rilzabrutinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál ITP esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos $C_{\max}$ (%CV) becsült értéke 150 ng/ml (56%), és az AUC_{24h} (%CV) becsült értéke pedig 1540 ng.h/ml (57,5%) az ITP populációban. Az akkumuláció, amit a maximális medián koncentrációk valahányszoros változása mutat, 1,3-szoros volt a naponta kétszer 400 mg adagolási rendet követően. A rilzabrutinib körülbelül dózisarányos expozíciónövekedést mutat a 300 mg és 600 mg közötti dózistartományban.

Felszívódás

A rilzabrutinib abszolút orális biohasznosulása 4,73% volt. A rilzabrutinib plazma-csúcskoncentrációjának eléréséig eltelt medián idő ($t_{\max}$) 0,5–2,5 óra volt.

Az étel hatása

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a rilzabrutinib AUC vagy $C_{\max}$ értékében egyszeri 400 mg-os tabletta magas zsírtartalmú étkezéssel, magas kalóriatartalmú étkezéssel történő beadását követően, az éhgyomorra történő bevételhez képest. A $t_{\max}$ 1,5 órával későbbre tolódott.

Eloszlás

A terminális fázisban az intravénás beadást követően a megoszlási térfogat (V_z) 149 l. A rilzabrutinib *in vitro* plazmafehérje-kötődése 97,5%, elsősorban humán szérum albuminhoz kötődik, és a vér-plazma arány 0,786.

Metabolizmus

A rilzabrutinibet elsősorban a CYP3A enzimek metabolizálják.

Elimináció/kiválasztás

A rilzabrutinib gyorsan eliminálódik a plazmából, a $t_{1/2}$ körülbelül 3-4 óra.

^{14}C -gyel jelzett egyszeri 400 mg rilzabrutinib dózis beadása után a radioaktivitás elsősorban a székletet (~86%), kisebb mértékben a vizelettel (~5%) és az epével (~6%) ürült ki. A rilzabrutinib körülbelül 0,03%-a választódik ki változatlanul a vizelettel.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, a testtömeg (tartomány: 36–140 kg), a rassz/etnikai hovatartozás és az életkor (tartomány: 12–80 év) nem befolyásolta jelentős mértékben a rilzabrutinib farmakokinetikáját. A rilzabrutinib farmakokinetikája kínai és japán populációkban hasonló a fehér populációhoz.

Májkárosodás

A rilzabrutinib expozíciója körülbelül 1,5-szeresére nőtt enyhe májkárosodás esetén (Child-Pugh A osztály), és körülbelül 4,5-szeresére közepesen súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh B osztály). A rilzabrutinibet nem vizsgálták súlyos (Child-Pugh C osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vesekárosodás

A rilzabrutinibbel végzett klinikai vizsgálatokban enyhe (60–90 ml/perc) vagy közepesen súlyos (30–60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek vettek részt. A populációs farmakokinetikai elemzés arra utal, hogy az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolja a rilzabrutinib-expozíciót.

Transzportergátlás

In vitro a rilzabrutinib a P-gp szubsztrátja, és kisebb mértékben potenciálisan a BCRP szubsztrátja. A rilzabrutinib nem volt szubsztrátja az OAT1-nek, OAT3-nak, OCT1-nek, OCT2-nek, OATP1B1-nek, OATP1B3-nak és a BSEP-nek. *In vitro* a rilzabrutinib potenciális P-gp, OATP1B1, OATP1B3 és BSEP gátlást mutatott. Élettani alapú farmakokinetikai szimulációs vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a rilzabrutinibnek nincs releváns hatása a P-gp, BCRP, OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátjaira (lásd 4.5 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Plazmaexpozíció és BTK kötődés

A rilzabrutinib szisztémás expozíciója rövid ideig tart, hatástartama azonban a BTK-ról való lassú leválás miatt hosszú. Egészséges résztvevőknél terápiás dózisoknál 24 órán keresztül tartós BTK-hoz való kötődést figyeltek meg a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

Patkányokkal végzett 6 hónapos, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban a nyelőcső (vérzés), a duodenum (vérzés), a gyomor (vérzés), az agy (gyulladás, neutrofil gyulladás), a méh (magnagyobbodott méh, pyometra), a méhnyak (magnagyobbodott méh), a hüvely (magnagyobbodott méh) és a petefészkek (magnagyobbodott méh) voltak a célszervek. A megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) 150 mg/kg/nap volt (4,5-szörös AUC expozíciós határérték) hímeknél, és 50 mg/kg/nap (3,7-szeres AUC expozíciós határérték)

nőstényeknél. Az agyat kivéve, más célszervben nem figyeltek meg rilzabrutinibbel kapcsolatos változásokat a 4 hetes gyógyulási időszak végén. Neurodegenerációt vagy sejteltváltozást nem figyeltek meg az agyban.

Egy kutyákkal végzett 9 hónapos, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban a gyomor (emelkedett intraepithelialis lymphocytaszám nyálkahártya atrófiával) és a máj (Kupffer-sejt pigment, Kupffer-sejt hipertrófia, valamint a GPT és a GOT emelkedése) volt a célszerv. A vizsgálatban a NOAEL 30 mg/ttkg/nap volt (az AUC expozíciós határértéke 0,4–0,5-szeres). A 4 hetes gyógyulási időszak végére a Kupffer-sejt pigment kivételével a máj- és a gyomor-elváltozások rendeződtek.

Karcinogenitás/genotoxicitás

A rilzabrutinib nem volt mutagén egy *in vitro* bakteriális reverz mutagenitási (Ames) vizsgálatban, nem volt klasztogén egy *in vitro* humán perifériás limfocita kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, és nem volt klasztogén egy patkányokkal végzett *in vivo* csontvelő mikronukleusz vizsgálatban sem.

A rilzabrutinib nem volt karcinogén egy transzgenikus egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban. Egy 2 évig tartó, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban hím patkányoknál rilzabrutinibbel kapcsolatos pajzsmirigy-adenomát és -karcinómát figyeltek meg 100 mg/ttkg/nap dózisonál (az AUC expozíciós határérték 2,4-szeres). Nem karcinogén dózisonál a 30 mg/ttkg/napot (0,64-szeres AUC expozíciós határ) tekintették hímeknél, és az 5 mg/ttkg/napot (0,13-szoros AUC expozíciós határ) nőstényeknél. Transzkriptom-elemzés arra utal, hogy a patkányoknál jelentkező pajzsmirigy-tumörök a rilzabrutinib által közvetített pajzsmirigyhormonegyensúly-zavar miatt alakulnak ki. Kiderült, hogy ez a nem genotoxikus hatás patkányspecifikus, a mechanizmus humán vonatkozása nem releváns, ezért a pajzsmirigy-tumörök kialakulásának kockázata embernél nagyon alacsony. Ebben a vizsgálatban nem neoplasztikus erythrocytosis-t figyeltek meg a mesenterialis nyirokcsomókban.

Reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett toxicitás

A kombinált hím és nőstény patkány termékenységi vizsgálatban nem figyeltek meg rilzabrutinibbel kapcsolatos hatásokat egyetlen reprodukcióval kapcsolatos paraméternél sem. A legmagasabb értékelt dózis, ami nem okozott megfigyelhető káros hatást (NOAEL) a termékenység, a reprodukció teljesítmény és a korai embrionális fejlődés tekintetében 300 mg/ttkg/nap volt (humán ekvivalens dózis: 48 mg/ttkg/nap).

Definitív patkány és nyúl embrio-foetalis toxicitási vizsgálatok során nem figyeltek meg rilzabrutinibbel összefüggésbe hozható eltérést a magzati fejlődésben, illetve nem jelentkeztek külső, zsigeri vagy vázrendszeri rendellenességek. Az embrio-foetalis fejlődés NOAEL értéke 300 mg/ttkg/nap volt patkányoknál, és 100 mg/ttkg/nap volt nyulaknál. Az expozíciós arány (AUC) az embrio-foetalis NOAEL értékénél a naponta kétszer 400 mg dózis esetén kialakult humán klinikai expozícióhoz képest 11,1-szeres volt patkányoknál és 4,5-szörös volt nyulaknál. Ugyanezen legmagasabb dózisoknál, nem ismert relevanciájú vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg. Az elváltozások a mellkasi és ágyéki csigolyák számának növekedése vagy csökkenése (patkányoknál és nyulaknál), valamint a többlet (szupranumerális) bordapárok incidenciájának növekedése volt (patkányoknál). Patkányoknál 150 mg/ttkg/nap (naponta kétszer 400 mg-os klinikai expozíció 11,9-szerese) és nyulaknál 30 mg/ttkg/nap (naponta kétszer 400 mg-os klinikai expozíció 0,24-szerese) dózisoknál nem figyeltek meg ilyen elváltozásokat. Egy, patkányokkal végzett, az embrio-foetalis fejlődésre ható dózistartomány meghatározását célzó, feltáró jellegű vizsgálatban a beágyazódás utáni vetélések számának és a korai felszívódás előfordulásának emelkedését, és a magzati testtömeg csökkenését figyelték meg 500 mg/ttkg/nap dózisonál (AUC expozíciós határérték 21,8-szoros). 500 mg/ttkg/nap dózisonál a magzat külsejét érintő, valamint zsigeri és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg. Nem figyeltek meg malformációt ≤ 150 mg/ttkg/nap dózisonál (10-szeres AUC expozíciós határérték). Egy, nyulak embrio-foetalis fejlődését vizsgáló, feltáró jellegű, dózistartomány meghatározását célzó vizsgálatban a korai felszívódás előfordulásának kismértékű növekedését figyelték meg 150 mg/ttkg/nap dózisonál (5,6-szoros AUC expozíciós határérték). Magzati zsigeri elváltozásokat ≥ 150 mg/ttkg/nap dózisonál figyeltek meg (5,6-szeres AUC expozíciós határérték).

Egy pre-/postnatalis fejlődési toxicitási vizsgálatban, amelyben az orálisan alkalmazott rilzabrutinib hatásait tanulmányozták, az anyai (F0) szisztémás toxicitásra vonatkozó NOAEL 50 mg/ttkg/nap (HED 8,1 mg/kg/nap) volt. Az F1 generációra vonatkozó újszülöttkori/fejlődési toxicitás NOAEL-je 150 mg/ttkg/nap (HED 24,2 mg/kg/nap) volt, az F1 generációra vonatkozó szülői toxicitás, az F1 generációra vonatkozó reprodukív toxicitás és az F2 generációra vonatkozó embrionális toxicitás 300 mg/ttkg/nap volt (HED 48 mg/ttkg/nap).

Egyéb toxicitási vizsgálatok

A rilzabrutinib nem mutatott fototoxicitási potenciált az *in vitro* 3T3 neutrálvíz felvétel fototoxicitási vizsgálatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E 460(i))
krospovidon (A típus) (E 1202)
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E 1203)
makrogol (E 1521)
titán-dioxid (E 171)
talkum (E 553b)
sunset yellow FCF (E 110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 filmtablettát tartalmazó, nap-/hold szimbólummal ellátott kartontárcában fehér, átlátszatlan poli(vinil-klorid) (PVC)/poli(klór-trifluor-etilén) (PCTFE)-alumínium buboréksomagolás.

Kiszerelések:

28 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás

A csomagolás tartalma:

- 28 filmtabletta

56 filmtabletta (2db, 28 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás kartontárcában)

196 filmtabletta (7 db, 28 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás kartontárcában)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a WAYRILZ-t forgalmazzák, minden beteg, aki várhatóan szedni fogja a WAYRILZ-t hozzáférjen/megkapja a következő oktatóanyagot:

- Betegkártya (minden egyes dobozban, a betegtájékoztatóval együtt).

1. Betegeknek szóló oktatóanyag

1.1 Betegkártya

A betegkártya összhangban van a kísérőirattal és az alábbi kulcselemeket tartalmazza:

- A rilzabrutinib nem alkalmazható terhes nőknél.
- Tájékoztató a terhesség alatti gyógyszerexpozíció lehetséges kockázatának csökkentéséről az alábbiak szerint:
 - A rilzabrutinib-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni
 - A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a gyógyszer szedése alatt és utána még legalább egy hónapig.
 - A rilzabrutinib csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ezért, nem hormonális fogamzásgátlást vagy a férfi partnereknek barrier módszer kell alkalmaznia.
 - Ha a rilzabrutinib-kezelés alatt teherbe esik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.
- A rilzabrutinibet felíró orvos elérhetőségei.
- A fogamzóképes nőknek el kell mondani, hogy beszéljenek kezelőorvosukkal a rilzabrutinib-kezelés folyamán alkalmazandó fogamzásgátlásról.
- Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy a rilzabrutinib biztonságosságára vonatkozó további információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (Blue Boks-szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

WAYRILZ 400 mg filmdoboz
rilzabrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmdobozként 400 mg rilzabrutinibet tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF-et (E 110) tartalmaz

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

28 filmdoboz
56 filmdoboz)
196 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1974/001 28 filmtabletta
EU/1/25/1974/002 56 filmtabletta
EU/1/25/1974/003 196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

WAYRILZ 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ PAPÍRTÁRCA (Blue Box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

WAYRILZ 400 mg filmdoboz
rilzabrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmdobozként 400 mg rilzabrutinibet tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF-et (E 110) tartalmaz

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

28 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

1. Nyomja le és tartsa lenyomva a csomagolást az itt jelölt helyen
2. Húzza ki a buborékcsoomagolást tartalmazó kartonlevelet

Felnyitási módja:

[Felnyitással kapcsolatos instrukciókat mutató ábra]

Nyomja le és tartsa lenyomva a csomagolást az itt jelölt helyen (1), közben húzza ki a buborékcsoomagolást tartalmazó kartonlevelet (2)

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

WAYRILZ 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BELSŐ PAPÍRTÁRCA

1. A GYÓGYSZER NEVE

WAYRILZ 400 mg filmtabletta
rilzabrutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta kétszer 1 tablettát vegyen be szájon át.

Nap

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

Nap/hold szimbólum

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

WAYRILZ 400 mg filmtabletta
rilzabrutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Betegkártya

Fontos biztonságossági információk a WAYRILZ nevű gyógyszert (rilzabrutinib) szedő nők számára

Kezelőorvos neve: _____

Kezelőorvos telefonszáma: _____

Terhesség

- Ez a gyógyszer nem alkalmazható a terhesség alatt. Ha a rilzabrutinib-kezelés alatt teherbe esik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.
- Terhességi tesztet kell végezni, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlás

- Nem ismert, hogy a rilzabrutinib befolyásolja-e a hormonális fogamzásgátlók hatását.
- Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a gyógyszer szedése alatt és utána még legalább egy hónapig, hogy elkerülje a teherbeesést a gyógyszeres kezelés alatt.
- Tájékoztassa kezelőorvosát ha hormonális fogamzásgátló gyógyszert szed.

A rilzabrutinib biztonságosságára vonatkozó további információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

WAYRILZ 400 mg filmtabletta rilzabrutinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.>

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a WAYRILZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a WAYRILZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a WAYRILZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a WAYRILZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a WAYRILZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A WAYRILZ rilzabrutinib hatóanyagot tartalmaz, ami a Bruton-féle tirozin-kináz-gátlók gyógyszercsoportjába tartozik.

A WAYRILZ-t immuntrombocitopéniában (ITP) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, ha az ITP-re alkalmazott korábbi kezelések nem voltak kellően hatékonyak. Az ITP egy autoimmun betegség, amelyben a szervezet saját immunrendszere megtámadja és elpusztítja a vérlemezkéket a vérben. Ez fáradtságot okoz, és növeli a vérzés jelentkezésének kockázatát. A vérlemezkék szükségesek a vérárvadáshoz, és a vérzés elállításához.

A WAYRILZ hatóanyaga a rilzabrutinib gátolja a szervezetben a Bruton-féle tirozin-kináz fehérjét, ami szerepet játszik az immunrendszer (a szervezet védekező rendszere) működésében. Ennek a fehérjének a gátlásával a WAYRILZ csökkentheti a vérlemezkék lebontását, és segítheti az ép vérlemezkék számának növelését. Ez segít csökkenteni a vérzés kockázatát.

2. Tudnivalók a WAYRILZ szedése előtt

Ne szedje a WAYRILZ-t:

- ha allergiás a rilzabrutinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- fennálló fertőzése van vagy gyakran kap el fertőzést.
- májproblémái vannak.
- veleszületett rövid QT-szindróma nevű szívbetegségben szenved, vagy családi kórtörténetében ilyen szindróma szerepel. A rilzabrutinib alkalmazása súlyosbíthatja ezt a betegséget.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegeknél. A gyógyszer biztonságossága és hatásossága ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a WAYRILZ

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, de nem kizárólag, ha az alábbiak valamelyikét szedi. Ez azért fontos, mert a rilzabrutinib befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és más gyógyszerek is befolyásolhatják a rilzabrutinib hatását.

- Gyógyszerek, amelyek növelhetik a rilzabrutinib koncentrációját a vérben, és így fokozhatják a rilzabrutinib okozta mellékhatásokat:
 - Ritonavir, itraconazol, flukonazol (vírusos és gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák)
 - Klaritromicin, eritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák)
 - Verapamil, diltiazem (magasvérnyomás kezelésére alkalmazzák)
- Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a rilzabrutinib koncentrációját a vérben, és így csökkenthetik a rilzabrutinib hatásosságát:
 - Rifampicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák)
 - Karbamazepin, fenitoin (görcsrohamoldó és hangulatstabilizáló gyógyszerek)
 - Protonpumpa-gátlók, mint például az omeprazol, az ezomeprazol, a lansoprazol, és a pantoprazol (savas reflux vagy gyomorégés kezelésére használják)
 - Ha gyomorsavcsökkentő kezelésre van szükség, fontolja meg H₂-receptor-gátló gyógyszer, például famotidin, cimetidin, vagy gyomorsavcsökkentők (antacidok) (savas reflux kezelésére alkalmazzák) alkalmazását. A rilzabrutinibet legalább 2 órával ezen gyógyszerek bevétele előtt kell bevenni
- Gyógyszerek, amelyek koncentrációját a rilzabrutinib növelheti, és így fokozhatja azok mellékhatásait. Elővigyázatosság szükséges, ha ezeket a gyógyszereket rilzabrutinibbel együtt alkalmazzák:
 - Midazolám (görcsrohamok vagy epilepszia kezelésére alkalmazzák)
 - Ciklosporin és takrolimus (immunreakciók csökkentésére és szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák)
 - Digoxin (rendellenes szívritmus vagy szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)
- Gyógyszerek, amelyek kevésbé lehetnek hatásosak, ha rilzabrutinibbel együtt alkalmazzák őket:
 - Hormonális fogamzásgátlók. Nem ismert, hogy a rilzabrutinib befolyásolja-e a hormonális fogamzásgátlók hatását. Meg kell fontolni egy másik vagy még egy további fogamzásgátló módszer alkalmazását.

Az étel hatása a WAYRILZ-re

Ne szedje ezt a gyógyszert grépfrúttal, csillaggyümölcssel, ezeket a gyümölcsöket tartalmazó termékekkel, és keserűnarancssal (szevillai narancssal) együtt, mert ezek növelhetik a gyógyszer mennyiségét a vérben.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Emberekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre a rilzabrutinib biztonságosságára vonatkozó információ terhesség alatt. Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, terhességi tesztet kell végezni.

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ha a rilzabrutinib-kezelés alatt teherbe esik, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a rilzabrutinib befolyásolja-e a hormonális fogamzásgátlók hatását. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a gyógyszer szedése alatt és utána még legalább egy hónapig, hogy elkerülje a teherbeesést a gyógyszeres kezelés alatt. Tájékoztassa kezelőorvosát a hormonális fogamzásgátló gyógyszert szed.

Szoptatás

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, beszéljen kezelőorvosával a gyógyszer alkalmazása előtt. Kezelőorvosával együtt kell eldönteniük, hogy Ön szoptasson-e vagy a gyógyszert szedje, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre és a gyógyszer előnyét az anyára nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a gyógyszer szedése alatt szédül, akkor nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket.

A WAYRILZ nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A WAYRILZ „sunset yellow” FCF-et (E110) tartalmaz

A „sunset yellow FCF alumínium lakk” egy színezőanyag, amely allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a WAYRILZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer 400 mg (egy darab 400 mg-os tablettá naponta kétszer)

Ne változtasson az adagoláson, és ne hagyja abba gyógyszer szedését csak abban az esetben, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A gyógyszer szedése

- Ezt a gyógyszert étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti. Ha a kezelés alatt hasmenést, hányingert vagy gyomortáji (hasi) fájdalmat tapasztal, az étkezés közbeni bevétel csökkentheti ezen mellékhatások előfordulását.
- A tablettákat minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be.
- A tablettákat egészben, egy pohár vízzel nyelje le. Ne vágja el, ne törje össze és ne is rágja szét a tablettákat.

Ha az előírtnál több WAYRILZ-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mellékhatások jelentkezhetnek Önnél (lásd 4. pont).

Ha elfelejtette bevenni a WAYRILZ-t

- Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut még ugyanazon a napon, majd folytassa a szokásos adagolást a következő napon.

- A kihagyott adagot és a következő, szokásos adagolás szerint esedékes adagot több mint 2 óra különbséggel kell bevenni.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha nem biztos benne, hogy mikor vegye be a következő adagot, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha idő előtt abbahagyja a WAYRILZ szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve ha kezelőorvosa erre utasította.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Azonnal tájékoztassa orvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél:

- COVID-19 fertőzés: A tünetek közé tartozik a láz, a hidegrázás, a köhögés, a nehézlégzés, a torokfájás, és az újonnan jelentkező ízérzékelés-vesztés vagy szaglásvesztés.
- Tüdőgyulladás: A tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a mellkasi fájdalom és az elszíneződött nyák felköhögése.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Gyakori vagy laza széklet (hasmenés)
- Orr- és torokfertőzések (orr-garatgyulladás)
- Émelygés (hányinger)
- Fejfájás
- Gyomorfájás (hasi fájdalom)
- COVID-19 fertőzés
- Ízületi fájdalom (artralgia)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tüdőgyulladás
- Szédülés
- Hányás
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Köhögés
- Bőrkiütés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a WAYRILZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a papírtárcán, valamint a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a WAYRILZ?

- A készítmény hatóanyaga a rilzabrutinib. 400 mg rilzabrutinibet tartalmaz filmtablettaként. Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E 460(i)), kroszpovidon (A típus) (E 1202), nátrium-sztearil-fumarát.
- Tablettabevonat: poli(vinil-alkohol) (E 1203), makrogol (E 1521), titán-dioxid (E 171), talkum (E 553b), sunset yellow FCF (E 110) (lásd 2 pont „A WAYRILZ „sunset yellow” FCF-et (E110) tartalmaz”)

Milyen a WAYRILZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A WAYRILZ narancssárga, 16,6 × 8,1 mm méretű, kapszula alakú filmtabletta, egyik oldalán „P”, másik oldalán „400” mélynyomással.

A WAYRILZ 28 filmtablettát tartalmazó, papírtárcában, buboréksomagolásban kerül forgalomba. A buboréksomagoláson az adag megfelelő időben történő bevitelét segítő nap- és holdszimbólum látható: a reggeli adagot a nap, az esti adagot pedig a hold jelzi. A nap- és a holdszimbólummal jelzett buboréksomagolásban azonos összetételű filmtabletták vannak.

Egy doboz 28 db filmtablettát tartalmaz 1 papírtárcában, vagy 56 filmtablettát 2 papírtárcában, vagy 196 filmtablettát 7 papírtárcában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Hollandia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.