

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

WAYRILZ 400 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af rilzabrutinibi.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 0,8 mg af sólsetursgulu FCF (E 110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul hylkislaga tafla,  $16,6 \times 8,1$  mm að stærð, greipt með „P“ á annarri hliðinni og „400“ á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

WAYRILZ er ætlað til meðferðar við ónæmisblóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum sem svara ekki öðrum meðferðum (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma skal hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af rilzabrutinibi er 400 mg tvisvar á dag.

#### Notkun ásamt CYP3A-hemlum eða -virkjum og lyfjum sem draga úr magasýrum

Upplýsingar um ráðlagða notkun ásamt hemlum eða virkjum P450 ensíms 3A (CYP3A) og lyfjum sem draga úr magasýrum koma fram í töflu 1 (sjá kafla 4.5).

**Tafla 1: Notkun ásamt CYP3A-hemlum eða -virkjum og lyfjum sem draga úr magasýrum**

|                            | <b>Lyf sem notuð eru samhliða</b>      | <b>Ráðlögð notkun</b>                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP3A-hemlar               | Öflugur og meðalöflugur CYP3A-hemill   | Forðast skal gjöf rilzabrutinibs samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A-hemlum. Ef nota á þessa hemla í skemmri tíma (svo sem sýkingalyf í allt að sjö daga) skal gera hlé á notkun rilzabrutinibs.                 |
|                            |                                        | Forðast skal samhliða neyslu greipaldins, stjörnuávaxtar, vöru sem inniheldur þessa ávexti og beiskjuappelsína þar sem þetta eru meðalöflugir eða öflugir hemlar CYP3A.                                              |
|                            | Veikur CYP3A-hemill                    | Ekki þarf að aðlaga skammta.                                                                                                                                                                                         |
| CYP3A-virkjar              | Öflugir og meðalöflugir CYP3A-virkjar  | Forðast skal gjöf rilzabrutinibs samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A-virkjum.                                                                                                                                    |
|                            | Veikur CYP3A-virkir                    | Ekki þarf að aðlaga skammta.                                                                                                                                                                                         |
| Lyf sem draga úr magasýrum | Prótónupumpu-hemlar                    | Forðast skal gjöf rilzabrutinibs samhliða prótónupumpu-hemlum.                                                                                                                                                       |
|                            | H2-viðtakablokkar eða sýrubindandi lyf | Ef meðferð með lyfi sem dregur úr magasýrum er nauðsynleg skal íhuga að nota H2-viðtakablokka (H2RA) eða sýrubindandi lyf. Taka skal rilzabrutinib a.m.k. 2 klst. fyrir töku H2-viðtakablokka eða sýrubindandi lyfs. |

**Skammtur sem gleymist**

Ef skammtur gleymist af rilzabrutinibi skulu sjúklingar taka skammtinn eins fljótt og hægt er sama dag og halda meðferðinni áfram á venjulegan hátt næsta dag. Meira en 2 klst. þurfa að líða frá því að skammturinn sem gleymdist er tekinn og þar til næsti áætlaði skammtur er tekinn. Ekki skal taka inn töflur aukalega til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

**Meðferð hætt**

Hætta skal meðferð með rilzabrutinibi eftir 12 vikna meðferð ef blóðflagnafjöldi eykst ekki nægilega mikið til að koma í veg fyrir klínískt marktæka blæðingu.

**Sérstakir sjúklingahópar****Aldraðir**

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) sjúklingum (sjá kafla 5.2).

**Skert nýrnastarfsemi**

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta og meðalskerta nýrnastarfsemi. Rilzabrutinib hefur ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) skerta lifrarstarfsemi. Rilzabrutinib hefur ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) eða verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi skal ekki gefa rilzabrutinib (sjá kafla 5.2).

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun rilzabrutinibs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með ónæmisblóðflagnafæð. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Rilzabrutinib er til inntöku.

Taka má töflurnar u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi, með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Taka rilzabrutinibs með mat getur bætt þol fyrir lyfinu hjá sjúklingum sem fá meltingarfæraeinkenni. Sjúklingar ættu að fá fyrirmæli um að kyngja töflunum heilum með vatni. Til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn á réttan hátt má ekki skipta töflunum, mylja eða tyggja.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Alvarlegar sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar (m.a. bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar og meðhöndla á viðeigandi hátt.

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku rilzabrutinibs stendur (sjá kafla 4.6). Hjá konum sem geta orðið þungaðar verður að ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð hefst.

### Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) eða verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi skal ekki gefa rilzabrutinib (sjá kafla 5.2). Meta skal gallrauða og transamínasa í upphafi og eftir því sem á klínískt við meðan á meðferð stendur með rilzabrutinibi. Hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa eftir notkun rilzabrutinibs skal halda áfram að fylgjast með óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa og klínískum teiknum og einkennum eftir því sem við á klínískt.

### Stytting QT-bils

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæð komu ekki fram klínískt marktækar breytingar á QTc-bili. Í nákvæmri rannsókn á QT-bili olli rilzabrutinib styttingu á QTc-bili (sjá kafla 5.1). Þótt ekki sé vitað um undirliggjandi verkunarhátt og vægi öryggisupplýsinga varðandi þessar niðurstöður skulu læknar gæta varúðar við ávísun rilzabrutinibs handa sjúklingum sem eiga á hættu enn frekari styttingu QTc-bils (t.d. heilkenni stutts QT-bils eða sjúklingar með fjölskyldusögu um slíkt heilkenni).

## Hjálparefni

### Sólsetursgult FCF

Lyfið inniheldur asólitarefnið sólsetursgult FCF (E 110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rilzabrutinib umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A.

### Lyf sem kunna að auka þéttni rilzabrutinibs í plasma

Gjöf rilzabrutinibs samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A-hemli eykur þéttni rilzabrutinibs í plasma. Aukin þéttni rilzabrutinibs getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum af völdum rilzabrutinibs.

### CYP3A-hemlar

Gjöf samhliða öflugum CYP3A-hemli (ritonavir) jók  $C_{\max}$  u.þ.b. 5-falt og AUC 8-falt fyrir rilzabrutinib hjá heilbrigðum einstaklingum.

Forðast skal gjöf meðalöflugra eða öflugra CYP3A-hemla (t.d. ritonavir, clarithromycin, itraconazol, erythromycin, fluconazol, verapamil, diltiazem) samhliða rilzabrutinibi. Ef nota á þessa hemla í skemmri tíma (svo sem sýkingalyf í sjö daga eða skemur) skal gera hlé á notkun rilzabrutinibs (sjá kafla 4.2).

Forðast skal samhliða neyslu greipaldins, stjörnuávaxtar, vöru sem inniheldur þessa ávexti og beiskjuappelsína þar sem þetta eru meðalöflugir eða öflugir hemlar CYP3A.

### Hemlar P-glýkópróteins (P-gp-hemlar)

Í kjölfar gjafar rilzabrutinibs samhliða öflugum P-gp-hemli (quinidin) varð vart við væga aukningu á útsetningu fyrir rilzabrutinibi sem nam 12,7% hvað varðar AUC en taldist ekki hafa klínísku þýðingu og tengdist eingöngu rilzabrutinibi.

### Lyf sem kunna að minnka þéttni rilzabrutinibs í plasma

Gjöf rilzabrutinibs samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A-virkjum minnkar þéttni rilzabrutinibs í plasma. Gjöf samhliða prótónupumpuhemli minnkar þéttni rilzabrutinibs í plasma. Minni þéttni rilzabrutinibs í plasma getur dregið úr verkun þess.

### CYP3A-virkjar

Gjöf samhliða öflugum CYP3A-virkja (rifampicin) minnkaði  $C_{\max}$  og AUC um u.þ.b. 80% fyrir rilzabrutinib hjá heilbrigðum einstaklingum.

Forðast skal gjöf rilzabrutinibs samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A-virkjum (t.d. carbamazepin, rifampicin, phenytoin) (sjá kafla 4.2).

### Lyf sem draga úr magasýrum

Leysanleiki rilzabrutinibs minnkar eftir því sem pH-gildi hækkar. Gjöf samhliða prótónupumpuhemli (esomeprazol) minnkaði AUC fyrir rilzabrutinib um 51% hjá heilbrigðum einstaklingum. Gjöf rilzabrutinibs samhliða H2-viðtakablokkum (famotidin) minnkaði AUC fyrir rilzabrutinib um u.þ.b. 36% og engar marktækar breytingar komu fram á útsetningu fyrir rilzabrutinibi þegar það var gefið a.m.k. 2 klst. fyrir gjöf famotidins.

Forðast skal gjöf rilzabrutinibs samhliða prótónupumpuhemlum. Ef meðferð með lyfi sem dregur úr magasýrum er nauðsynleg skal íhuga að nota H2-viðtakablokka. Gefa skal rilzabrutinib a.m.k. 2 klst. fyrir töku H2-viðtakablokka (sjá kafla 4.2). Áhrif hækkunar pH-gildis í maga við notkun sýrubindandi lyfja á lyfjahlvörf rilzabrutinibs hafa ekki verið rannsökuð og eru hugsanlega svipuð og með famotidini (H2-viðtakablokki). Því er ráðlagt að taka rilzabrutinib a.m.k. 2 klst. fyrir töku sýrubindandi lyfs.

### Rilzabrutinib getur haft áhrif á þéttni eftirfarandi lyfja í plasma

#### CYP3A-hvarfefni

Rilzabrutinib er bæði hemill og virkir CYP3A4-ensímsins *in vitro*. Gjöf staks 400 mg skammts af rilzabrutinibi samhliða CYP3A-hvarfefni (midazolam) jók útsetningu fyrir hvarfefninu 1,7-falt hjá heilbrigðum einstaklingum. Þegar midazolam var gefið 2 klst. eftir skammtinn af rilzabrutinibi kom fram aukning á útsetningu fyrir midazolami sem var u.þ.b. 2,2-föld. Áhrif skammtaáætlunar með fleiri en einum skammti af rilzabrutinibi á virkni CYP3A4 voru ekki metin í klínískum rannsóknum. Gæta skal varúðar ef rilzabrutinib er gefið samhliða CYP3A-hvarfefnum með þröngt meðferðarbil (t.d. cyclosporin).

#### Hvarfefni flutningspróteina

Komið hefur í ljós að rilzabrutinib getur hamlað flutningspróteinunum P-gp, BCRP og OATP1B3 *in vitro*. Möguleg hættu er á lyfjamilliverkunum og því skal gæta varúðar þegar rilzabrutinib er gefið samhliða viðkvæmum hvarfefnum P-gp, BCRP eða OATP1B3 með þröngt meðferðarbil (t.d. digoxin, cyclosporin, tacrolimus) (sjá kafla 5.2).

#### Hormónagetnaðarvarnir

Áhrif rilzabrutinibs á þéttni hormónagetnaðarvarna í plasma eru ekki þekkt. Því þurfa konur sem geta orðið þungaðar að nota aðra getnaðarvörn án hormóna eða aukalega örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir að notkun rilzabrutinibs er hætt (sjá kafla 4.6).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með rilzabrutinibi stendur og í einn mánuð eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.5 varðandi mögulegar milliverkanir við hormónagetnaðarvarnir). Hjá konum sem geta orðið þungaðar verður að ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða áður en meðferð hefst.

### Meðganga

Ekki má nota rilzabrutinib á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn. Byggt á fyrirliggjandi dýrarannsóknum öðrum en klínískum er möguleg áhætta til staðar fyrir fósttrið (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun rilzabrutinibs hjá þunguðum konum.

## Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort rilzabrutinib eða umbrotsefni þess koma fyrir í brjóstamjólk, eða um áhrif þess á mjólkurframleiðslu eða á börn sem eru á brjósti. Ekki liggur ljóst fyrir hvort öruggt er að nota rilzabrutinib við brjóstagjöf eða ekki. Eingöngu skal nota rilzabrutinib við brjóstagjöf ef hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en hugsanleg áhætta, þ.m.t. fyrir barn sem er á brjósti.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif rilzabrutinibs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif rilzabrutinibs á frjósemi hjá körlum og konum voru rannsökuð hjá rottum við skammta allt að 300 mg/kg/dag [samsvarar skömmtun hjá mönnum (HED, Human Equivalent Dose) 48 mg/kg/dag]. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Rilzabrutinib getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um vægt sundl hjá sumum sjúklingum sem taka rilzabrutinib og það ber að hafa í huga þegar mat er lagt á hæfni sjúklings til aksturs og stjórnunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar voru niðurgangur (34,5%), ógleði (25,4%), höfuðverkur (18,3%), kvíðverkir (15,8%), COVID-19 (15,5%), nefkoxsbólga (11,6%) og liðverkir (11,3%). Þær aukaverkanir sem oftast kröfðust þess að notkun rilzabrutinibs væri hætt komu fram hjá tveimur sjúklingum (0,7%) og voru niðurgangur, ógleði, höfuðverkur og lungnabólga.

### Tafla yfir aukaverkanir

Ef annað er ekki tekið fram er eftirfarandi tíðni aukaverkana byggð á 284 sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæð sem voru útsettir fyrir rilzabrutinibi í 1./2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Miðgildi tímalengdar útsetningar var 6,6 mánuðir (á bilinu: <1 mánuður til 70,8 mánuðir).

Aukaverkunum er raðað samkvæmt meginflokkun eftir líffærum fyrir hvert kjörheiti í MeDRA. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni innan hvers líffæraflokks og þær alvarlegustu eru taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

### **Tafla 2: Tafla yfir lyfjaaukaverkanir**

| MedDRA flokkun eftir líffærum          | Aukaverkanir | Tíðni (öll stig) |
|----------------------------------------|--------------|------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | COVID-19     | Mjög algengar    |
|                                        | Nefkoxsbólga | Mjög algengar    |
|                                        | Lungnabólga* | Algengar         |
| Taugakerfi                             | Höfuðverkur  | Mjög algengar    |
|                                        | Sundl        | Algengar         |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti      | Hósti        | Algengar         |

|                        |               |               |
|------------------------|---------------|---------------|
| Meltingarfæri          | Niðurgangur   | Mjög algengar |
|                        | Ógleði        | Mjög algengar |
|                        | Kviðverkur    | Mjög algengar |
|                        | Uppköst       | Algengar      |
|                        | Meltingarónot | Algengar      |
| Húð og undirhúð        | Útbrot        | Algengar      |
| Stoðkerfi og bandvefur | Liðverkir     | Mjög algengar |

\*Af völdum ýrummyglu (aspergillosis) í tveimur tilfellum

### Lýsing á völdum aukaverkunar

#### *Sýkingar*

Hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir rilzabrutinibi voru algengustu aukaverkanirnar í formi sýkingar COVID-19 (15,5%) og nefkoxsbólga (11,6%). Flestar sýkingar voru af stigi 1 eða 2 og gengu til baka innan átta daga. Hjá þeim sem fengu sýkingu sem aukaverkun var miðgildi tíma þar til þau komu fram 2,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 41,7 mánuðir). Meðan á tvíblindu tímabili stóð í LUNA 3 rannsókninni komu fram aukaverkanir af stigi 2 eða hærra hjá 17,3% í hópnum sem fékk rilzabrutinib og hjá 14,5% í hópnum sem fékk lyfleysu. Aukaverkanir af stigi 3 eða hærra komu fram hjá 3,8% í hópnum sem fékk rilzabrutinib en ekki hjá neinum í hópnum sem fékk lyfleysu. Meðan á tvíblindu tímabili stóð í LUNA 3 rannsókninni komu fram alvarlegar aukaverkanir af stigi 3 eða hærra í formi sýkingar hjá 2 (1,5%) sjúklingum í hópnum sem fékk rilzabrutinib, þ.m.t. eitt banvænt tilvik lungnabólgu af völdum ýrummyglu og COVID-19, en engar í hópnum sem fékk lyfleysu.

#### *Meltingarfæri*

Hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir rilzabrutinibi var algengasta aukaverkunin í meltingarfærum niðurgangur (34,5%), ógleði (25,4%) og kviðverkir (15,8%). Flestar aukaverkanir í meltingarfærum voru af stigi 1 og ógleði gekk að miðgildi til baka á 19 dögum, kviðverkir á 12 dögum og niðurgangur á u.þ.b. 7 dögum. Hjá þeim sem fengu aukaverkun í meltingarfærum var miðgildi tíma þar til truflanir í meltingarfærum komu fram 4 dagar (á bilinu 1 dagur til 12,7 mánuðir).

#### *Útbrot*

Hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir rilzabrutinibi voru engin útbrot (þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, roðaútbrot, kláðaútbrot, roði, þrimlaroði, ofsakláði) alvarlegs eðlis. Þau voru öll af stigi 1 eða 2. Hjá þeim sem fengu útbrot sem aukaverkun var miðgildi tíma þar til þau komu fram 3,4 mánuðir (á bilinu 6 dagar til 57,7 mánuðir).

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Af þeim sjúklingum sem fengu rilzabrutinib (n = 284) var 51 (17,9%) sjúklingur 65 ára eða eldri. Af þessum öldruðu sjúklingum fengu tveir (3,9%) lungnabólgu sem alvarlega aukaverkun. Af þeim sjúklingum sem voru yngri en 65 ára fengu þrír (1,3%) lungnabólgu og COVID-19 sem alvarlegar aukaverkanir.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun rilzabrutinibs. Ef ofskömmun á sér stað skal hafa náíð eftirlit með sjúklingi með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi einkennamiðaða meðferð tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: **Liggur ekki fyrir**, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

#### Verkunarháttur

Bruton-týrósinínasi (BTK) er innanfrumuboðefni B-frumna og náttúrulegra ónæmisfrumna. Tjáning BTK í B-frumum stuðlar að lifun, fjölgun og þroska B-frumna. Í náttúrulegum ónæmisfrumum tekur BTK þátt í bólguferlum, m.a. boðum tolllíks viðtaka, boðum Fc-gamma viðtaka og virkjun bólguvaldandi NLRP3 (NLRP3 inflammasome).

Rilzabrutinib er sértækur, samgildur og afturkræfur hemill BTK, með dvalartíma við BTK sem er sniðinn til að lágmarka ótilætluð áhrif. Þegar um er að ræða ónæmisblóðflagnafæð felst meðferðarvirkni rilzabrutinibs í margþættri ónæmismótun, með hemlun á virkjun B-frumna, truflun á FcγR-miðluðu agnaáti og mögulega minnkun á langvinnri bólgu í tengslum við ónæmisblóðflagnafæð.

#### Lyfhrif

##### Raflifeðlisfræði hjartans

Í Thorough QT rannsókninni olli gjöf 400 mg af rilzabrutinibi samhliða CYP3A-hemli (ritonavir) átta sinnum meiri útsetningu í plasma en með rilzabrutinibi eingöngu. Við þessar aðstæður kom ekki fram nein klínískt marktæk lenging á meðaltali QTc-bils. Í sömu rannsókn varð vart við þéttiháða styttingu á QTc-bili og var styttingin að hámarki -10,2 ms (90% CI: -12,24; -8,16) eftir stærri skammta en meðferðarskammta (samsett notkun rilzabrutinibs og ritonavirs 100 mg). Styttingin var minni [-7,3 ms (90% CI: -9,33; -5,19)] við 400 mg skammt af rilzabrutinibi tvisvar á dag.

#### Verkun og öryggi

Öryggi og verkun rilzabrutinibs hjá fullorðnum með frumkomna þráláta eða langvinna ónæmisblóðflagnafæð voru metin í slembaðri, tvíblindri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum sem fól í sér blindaða meðferð í 24 vikur og í kjölfarið 28 vikna tímabil með opnu rannsóknarsniði og langtímaframlengingu þar sem allir sjúklingar fengu rilzabrutinib (LUNA 3 rannsóknin). Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni sýndu hvorki viðvarandi svörun gagnvart ónæmisglóbúlíni gefnu í bláæð (IVIg/and-D) né barksterum, né höfðu þeir staðfest óþol eða ófullnægjandi svörun gagnvart neinni viðeigandi hefðbundinni meðferð gegn ónæmisblóðflagnafæð.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá ýmist rilzabrutinib eða lyfleysu og slembun var lagskipt eftir því hvort þeir hefðu gengist undir miltisnám og eftir alvarleika blóðflagnafæðar.

Nota mátti lyf við ónæmisblóðflagnafæð [barksterar til inntöku og/eða viðtakaörvi þrombópoietíns (TPO-RA)] samhliða í stöðugum skömmtum a.m.k. tveimur vikum fyrir upphaf rannsóknarinnar og meðan á tvíblinda tímabilinu stóð. Úrlausnarmeðferð var leyfð.

Eingöngu sjúklingar sem sýndu svörun á fyrstu 12 vikum tvíblinda tímabilsins máttu halda tvíblindri meðferð áfram fram að viku 24 áður en opna meðferðartímabilið tók við. Þeir sem sýndu ekki svörun gátu annaðhvort hafið þátttöku í viku 13 á opna meðferðartímabilinu eða hætt meðferð. Eftir að opna

meðferðartímabilinu lauk gátu sjúklingar sem máttu taka þátt haldið áfram yfir í langtímaframlengingartímabilið.

Í LUNA 3 rannsókninni var 202 sjúklingum slembiraðað í meðferð, 133 í hópinn sem fékk rilzabrutinib og 69 í hópinn sem fékk lyfleysu. Í upphafi var miðgildi aldurs 47 ár (á bilinu 18 til 80 ára), 62,9% voru kvenkyns, 61,9% voru hvítir einstaklingar og 31,7% voru af asískum uppruna. Af sjúklingunum 202 voru 15,8% (rilzabrutinib) og 21,7% (lyfleysa) 65 ára eða eldri en 4,5% (rilzabrutinib) og 4,3% (lyfleysa) voru 75 ára eða eldri.

Í upphafi var meirihluti (92,6%) sjúklinga með langvinna ónæmisblóðflagnafæð, meðaltími frá greiningu var 7,69 ár (á bilinu 0,3; 52,2 ár) og 27,7% höfðu gengist undir miltisnám. Meðalfjöldi blóðflagna var 15.300/míkrólítra og í nánast helmingi tilfella (48%) var hann innan við 15.000/míkrólítra. Tuttugu og fjórir (11,9%) sjúklingar höfðu aðeins fengið eina meðferð áður og 178 (88,1%) sjúklingar höfðu fengið  $\geq 2$  meðferðir áður. Meðalfjöldi fyrri meðferða, þ.m.t. miltisnám, var 4 (á bilinu 1 til 15). Fyrri meðferðir við ónæmisblóðflagnafæð voru mismunandi og algengustu fyrri meðferðir voru barksterar (95,5%), TPO-viðtakaörva (68,8%), IVIg- eða and-D ónæmisglóbúlín (55,4%), og einnig einstofna and-CD20 mótefni/rituximab (35,1%). Í upphafi fengu 65,8% sjúklinga auk þess barkstera og TPO-viðtakaörva. Einkenni í upphafi voru almennt svipuð hjá báðum hópum.

Meðan á tvíblinda tímabilinu stóð var miðgildi tímalengdar útsetningar 98 dagar (á bilinu 22 til 182) og 84 dagar (á bilinu 17 til 173) hjá hópnum sem fékk rilzabrutinib og hópnum sem fékk lyfleysu, talið í sömu röð. Samanlögð lengd útsetningar fyrir meðferð var 44,3 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk rilzabrutinib og 17,9 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Allir sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með rilzabrutinibi fengu 400 mg tvisvar á dag. Að auki fengu 39,8% sjúklinga rilzabrutinib án barkstera eða TPO-viðtakaörva, 25,6% fengu rilzabrutinib og barkstera, 18,8% fengu rilzabrutinib og TPO-viðtakaörva og 15,8% fengu rilzabrutinib auk bæði barkstera og TPO-viðtakaörva.

Meðan á fyrstu 12 vikum tvíblinda tímabilsins stóð náðu 85 (63,9%) sjúklingar í hópnum sem fékk rilzabrutinib og 22 (31,9%) sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysusvörun hvað varðar fjölda blóðflagna ( $\geq 50.000$ /míkrólítra eða á milli 30.000/míkrólítra og  $< 50.000$ /míkrólítra, tvöföldun frá upphafi). Hjá sjúklingum sem sýndu svörun á tvíblinda tímabilinu var miðgildi tíma fram að blóðflagnasvörun 15 dagar hjá hópnum sem fékk rilzabrutinib og 50 dagar hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Þeir sem höfðu náð blóðflagnasvörun í viku 13 máttu halda tvíblinda tímabilinu áfram. Fimmtíu og fimm (41,4%) sjúklingar í hópnum sem fékk rilzabrutinib og 55 (79,7%) sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu hættu meðferð á tvíblinda tímabilinu þar sem fyrir fram skilgreindum viðmiðum um blóðflagnasvörun var ekki náð og/eða vegna skorts á svörun samkvæmt mati rannsakanda. Þessir einstaklingar voru flokkaðir með meðferðarþrest við greiningu á aðalendapunkti.

Í LUNA 3 rannsókninni var aðalendapunkturinn viðvarandi blóðflagnasvörun. Viðvarandi blóðflagnasvörun táknaði vikulega blóðflagnatalningu sem nam  $\geq 50.000$ /míkrólítra í a.m.k. 8 af síðustu 12 vikum tvíblinda tímabilsins, sem alls stóð í 24 vikur, án úrlausnar meðferðar. Hlutfall sjúklinga sem náði viðvarandi svörun var mun hærra í hópnum sem fékk rilzabrutinib (23,3%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0%) á tvíblinda tímabilinu (sjá upplýsingar um rannsóknarniðurstöður í töflu 3). Tölulega hærra prósentu sjúklinga sem fengu rilzabrutinib samhliða barksterum og/eða TPO-viðtakaörvum fékk viðvarandi blóðflagnasvörun (27,5%) samanborið við þá sem fengu einlyfjameðferð með rilzabrutinibi (17%).

Meginaukaendapunktur voru m.a. viðvarandi blóðflagnasvörun, upphaf klínískrar svörunar, notkun úrlausnar meðferðar og niðurstöður sem sjúklingar greindu frá varðandi blæðingu (sjá upplýsingar um rannsóknarniðurstöður í töflu 3).

**Tafla 3: Niðurstöður LUNA 3 rannsóknarinnar meðan á 24 vikna tvíblindu tímabili stóð – Fullorðnir sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)**

| Rannsóknarniðurstöður                                                               | Tölfræði                                                                  | Rilzabrutinib<br>400 mg tvisvar á dag<br>(N = 133) | Lyfleysa<br>(N = 69)            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Viðvarandi blóðflagnasvörun<sup>1</sup></b>                                      | n (%)                                                                     | 31 (23,3)                                          | 0 (0)                           |
|                                                                                     | 95% CI                                                                    | 16,12; 30,49                                       | 0,00; 0,00                      |
|                                                                                     | Áhættumunur (95% CI) samanborið við lyfleysu                              | 23,1 (15,95; 30,31)                                |                                 |
|                                                                                     | p-gildi < 0,0001                                                          |                                                    |                                 |
| <b>Fjöldi vikna með blóðflagnasvörun</b>                                            |                                                                           |                                                    |                                 |
| ≥50.000/míkrólítra eða á milli 30.000/míkrólítra og <50.000/míkrólítra <sup>2</sup> | Meðaltal minnstu fervika (LS) <sup>4</sup> (staðalskekkja)                | 7,18 (0,747)                                       | 0,72 (0,350)                    |
|                                                                                     | Munur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) samanborið við lyfleysu | 6,46 (0,782)                                       |                                 |
|                                                                                     | 95% CI                                                                    | 4,923; 7,990                                       |                                 |
|                                                                                     | p-gildi < 0,0001                                                          |                                                    |                                 |
| ≥30.000/míkrólítra <sup>3</sup>                                                     | Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)                                  | 6,95 (0,749)                                       | 0,64 (0,337)                    |
|                                                                                     | Munur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) samanborið við lyfleysu | 6,31 (0,776)                                       |                                 |
|                                                                                     | 95% CI                                                                    | 4,787; 7,831                                       |                                 |
|                                                                                     | p-gildi < 0,0001                                                          |                                                    |                                 |
| <b>Tími fram að fyrstu blóðflagnasvörun<sup>2</sup></b>                             | Meðalfjöldi daga fram að fyrstu blóðflagnasvörun (95% CI)                 | 36 (22; 44)                                        | Ekki náð <sup>5</sup>           |
|                                                                                     | Hættuhlutfall (95% CI) samanborið við lyfleysu                            | 3,10 (1,948; 4,934)                                |                                 |
|                                                                                     | p-gildi < 0,0001                                                          |                                                    |                                 |
| <b>Þörf á úrlausnarmeðferð</b>                                                      | n (%)                                                                     | 44 (33,1)                                          | 40 (58)                         |
|                                                                                     | Meðalfjöldi daga þar til björgunarmeðferð er veitt í fyrsta sinn (95% CI) | Ekki náð <sup>5</sup>                              | 56 (36; ekki náð <sup>5</sup> ) |
|                                                                                     | Hættuhlutfall (95% CI) samanborið við lyfleysu                            | 0,48 (0,309; 0,733)                                |                                 |
|                                                                                     | p-gildi = 0,0007                                                          |                                                    |                                 |

|                                                                                                                                     |                                                                           |                  |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| <b>Breyting frá upphafi hvað varðar skor á skala fyrir blæðingu í tengslum við ónæmisblóðflagnafæð (IBLS)<sup>6</sup> í viku 25</b> | Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)                                  | -0,040 (0,0169)  | 0,047 (0,0226) |
|                                                                                                                                     | Munur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) samanborið við lyfleysu | -0,087 (0,0251)  |                |
|                                                                                                                                     | 95% CI                                                                    | -0,1358; -0,0373 |                |
|                                                                                                                                     | p-gildi = 0,0006                                                          |                  |                |

<sup>1</sup>Skilgreind sem hlutfall þátttakenda sem náðu blóðflagnafjölda  $\geq 50.000$ /míkrólítra við tvo þriðju vikulegra blóðflagnamælinga eða meira, sem voru framkvæmdar í a.m.k. 8 skipti á síðustu 12 vikum 24 vikna blindaða meðferðartímabilsins, án úrlausnarmeðferðar og að því tilskildu að a.m.k. 2 vikulegar blóðflagnamælingar sem voru framkvæmdar væru  $\geq 50.000$ /míkrólítra á síðustu 6 vikum 24 vikna blindaða meðferðartímabilsins.

<sup>2</sup>Blóðflagnafjöldi  $\geq 50.000$ /míkrólítra eða á milli 30.000 míkrólítra og  $<50.000$ /míkrólítra og a.m.k. tvöfaldur frá upphafi, án úrlausnarmeðferðar.

<sup>3</sup>Blóðflagnafjöldi  $\geq 30.000$ /míkrólítra og a.m.k. tvöfaldur frá upphafi, án úrlausnarmeðferðar.

<sup>4</sup>LS (Least square): Minnstu fervik

<sup>5</sup>MR (not reached): Ekki náð

<sup>6</sup>Skallinn fyrir blæðingu í tengslum við ónæmisblóðflagnafæð er spurningalisti til að meta blæðingu með skorum á bilinu 0 til 2 og hærri skor tákna töluverða blæðingu; meðaltal fyrir líkamann í heild.

Í kjölfar tvíblinda tímabilsins hófu 180 sjúklingar þátttöku í opna meðferðartímabilinu (115 sjúklingar í hópnum sem fékk rilzabrutinib og 65 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu) og samanlögð útsetning fyrir meðferð var 75,6 sjúklingaár. Af sjúklingunum 180 luku 115 sjúklingar 28 vikna opna meðferðartímabilinu.

Á opna meðferðartímabilinu náðu 14/65 (21,5%) sjúklinga úr hópnum sem fékk lyfleysu varanlegri svörun eftir að hafa fengið rilzabrutinib og 10/84 (11,9%) sjúklinga úr hópnum sem fékk rilzabrutinib náðu varanlegri svörun þrátt fyrir að hafa ekki náð varanlegri svörun á tvíblinda tímabilinu.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á rilzabrutinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við ónæmisblóðflagnafæð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Meðaltal  $C_{max}$  (%frávíksstuðull) og  $AUC_{24klst}$  (%frávíksstuðull) við jafnvægi var áætlað 150 ng/ml (56%) og 1.540 ng.klst./ml (57,5%), talið í sömu röð, hjá þýði með ónæmisblóðflagnafæð. Samkvæmt aukningu á miðgildi hámarksþéttni var uppsöfnun 1,3-föld eftir skömmtun sem nam 400 mg tvisvar á dag. Útsetning fyrir rilzabrutinibi eykst nokkurn veginn í samræmi við skammta á skammtabilinu 300 mg til 600 mg.

## Frásög

Nýting rilzabrutinibs eftir inntöku var 4,73%. Miðgildi tíma fram að hámarksþéttni rilzabrutinibs í plasma ( $T_{max}$ ) var 0,5 til 2,5 klst.

## Áhrif fæðu

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á AUC eða  $C_{max}$  fyrir rilzabrutinib eftir gjöf stakrar 400 mg töflu með fituríkri máltíð eða hitaeiningaríkri máltíð samanborið við skömmtun á fastandi maga. Í kjölfarið seinkaði  $T_{max}$  um 1,5 klst.

## Dreifing

Dreifingarrúmmál byggt á lokastigi (V<sub>z</sub>) er 149 l eftir gjöf í bláæð. Próteinbinding rilzabrutinibs í plasma *in vitro* er 97,5%, að mestu bundið við albúmín í sermi hjá mönnum og hlutfall blóðs miðað við plasma er 0,786.

## Umbrot

Rilzabrutinib umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A-ensíma.

## Brotthvarf/Útskilnaður

Úthreinsun rilzabrutinibs er hröð úr plasma og helmingunartíminn er u.þ.b. 3 til 4 klst. Eftir gjöf staks 400 mg 14C-merkts skammts af rilzabrutinibi átti útskilnaður geislavirkni sé að mestu stað með hægðum (~86%) og í minna mæli með þvagi (~5%) og galli (~6%). U.þ.b. 0,03% rilzabrutinibs skiljast óbreytt út með þvagi.

## Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði kyn, líkamsþyngd (á bilinu 36-140 kg), kynþáttur/uppruni og aldur (á bilinu 12-80 ára) engin markverð áhrif á lyfjahvörf rilzabrutinibs. Lyfjahvörf rilzabrutinibs hjá Kínverjum og Japönnum eru svipuð og hjá hvítum einstaklingum.

## Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir rilzabrutinibi jókst u.þ.b. 1,5-falt við vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og u.þ.b. 4,5-falt við í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Rilzabrutinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi.

## Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með vægt (60-90 ml/mín.) eða í meðallagi (30-60 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum á rilzabrutinibi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum gefur til kynna að vægt eða meðalskert nýrnastarfsemi hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir rilzabrutinibi.

## Hömlun flutningspróteina

Rilzabrutinib reyndist vera hvarfefni P-gp *in vitro* og hugsanlega hvarfefni BCRP í minna mæli. Rilzabrutinib reyndist ekki vera hvarfefni OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eða BSEP. Rilzabrutinib sýndi *in vitro* að það væri hugsanlega hemill P-gp, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP. Hins vegar gefa lífeðlisfræðileg lyfjahvarfalíkön til kynna að rilzabrutinib hafi engin marktæk áhrif á hvarfefni P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 (sjá kafla 4.5).

## Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

### Útsetning í plasma og setning BTK

Altæk útsetning fyrir rilzabrutinibi er stutt en virkni þess á markefnið er langvarandi þar sem það klofnar hægt frá BTK. Við meðferðarskammta hjá heilbrigðum þátttakendum var setningu BTK í einkjarna frumum í blóði viðhaldið í 24 klst.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Almennar eiturverkanir

Í sex mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum reyndust vélinda (blæðing), skeifugörn (blæðing), magi (blæðing), heili (bólga; bólga af völdum dauðfyrninga), leg

(þanið, graftarleggúll), legháls (þanið leg), leggöng (þanið leg) og eggjastokkar (þanið leg) vera markliffærin. Mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) voru 150 mg/kg/dag (útsetningarmörk 4,5-falt AUC) hjá karldýrum og 50 mg/kg/dag (útsetningarmörk 3,7-falt AUC) hjá kvendýrum. Ekki varð vart við neinar breytingar tengdar rilzabrutinibi nema í heila við lok fjögurra vikna batatímabils. Engar vísbendingar voru um taugahrörnun eða frumubreytingar í heila.

Í rannsókn á endurteknum skömmtum hjá hundum sem stóð í níu mánuði reyndust markliffærin vera magi (fjölgun innanþekjueitilfrumna ásamt slímhúðarrýrnun) og lifur (litun stóráttfrumu lifrar, stækkun stóráttfrumu lifrar og hækkun ALAT og ASAT). Mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif í rannsókninni voru talin vera 30 mg/kg/dag (útsetningarmörk 0,4 til 0,5-falt AUC). Við lok fjögurra vikna batatímabilsins höfðu niðurstöður varðandi lifur og maga gengið til baka að undanskilinni litun stóráttfrumu lifrar.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif/eiturverkanir á erfðaeefni

Rilzabrutinib olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* prófi á afturhvarfi stökkbreytinga í bakteríum (bacterial reverse mutagenicity (Ames-prófi), olli ekki litningabrenglun í *in vitro* prófi á litningagöllum í eitilfrumum í blóðrás hjá mönnum og olli heldur ekki litningabrenglun í *in vivo* smákjarnaprófi á beinberg hjá rottum.

Rilzabrutinib hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð í sex mánuði.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum sem stóð í tvö ár komu fram kirtilæxli og krabbamein í skjaldkirtli sem tengdust rilzabrutinibi hjá karlkyns rottum við 100 mg/kg/dag (útsetningarmörk 2,4-falt AUC). Mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) voru 30 mg/kg/dag (útsetningarmörk 0,64-falt AUC) hjá karldýrum og 5 mg/kg/dag (útsetningarmörk 0,13-falt AUC) hjá kvendýrum. Greiningar á umritunarmengi gefa til kynna að skjaldkirtilsæxli hjá rottum stafi af truflun á viðvarandi magni skjaldkirtilshormóns af völdum rilzabrutinibs. Í ljós kom að þessi áhrif sem ekki ollu eiturverkunum á erfðaeefni komu eingöngu fram hjá rottum og verkunarhátturinn er ekki talin eiga við hjá mönnum, því eru líkurnar á skjaldkirtilsæxli hjá mönnum taldar litlar. Í rannsókninni varð vart við rauðkornafjölgun án æxlismyndunar í garnahegiseitlum.

#### Eiturverkanir á þroska og æxlun

Í samsettu rannsókninni á frjósemi hjá karl- og kvenrottum komu engin áhrif tengd rilzabrutinibi fram varðandi neinar breytur tengdar frjósemi. Mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif á frjósemi, æxlunargetu og þroska á fyrstu stigum fósturvísis voru talin vera 300 mg/kg/dag (samsvarar skömmun hjá mönnum sem nemur 48 mg/kg/dag), við mat á stærsta skammti.

Í rannsóknum á varanlegum eiturverkunum hjá rottum og kanínum varð ekki vart við vanskapanir hvað varðar fósturþroska, útvortis einkenni, innyfli eða beinagrind í tengslum við rilzabrutinib. Mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif varðandi þroska fósturvísis/fósturs voru 300 mg/kg/dag hjá rottum og 100 mg/kg/dag hjá kanínum, sem voru stærstu metnu skammtarnir. Útsetningarhlutfall (AUC) við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif á fósturvísi/fóstur, samanborið við klíniska útsetningu hjá mönnum með 400 mg tvisvar á dag, voru 11,1-föld hjá rottum og 4,5-föld hjá kanínum. Frávik á beinagrind komu fram við þessa sömu stærstu skammta en vægi þeirra var ekki þekkt. Frávikin fólu í sér breytingu á fjölda brjóst- og lendaliða (rottur og kanínur) og aukið nýgengi aukalegra rifbeinapara (rottur). Engin slík frávik komu fram við 150 mg/kg/dag hjá rottum og 30 mg/kg/dag hjá kanínum (sem olli 11,9-faldri klínískri útsetningu hjá rottum og 0,24-faldri klínískri útsetningu hjá kanínum með 400 mg tvisvar á dag). Í könnunarrannsókn á skammtastærðum fyrir fósturvísi/fóstur hjá rottum jókst fanglát eftir hreiðrun og nýgengi snemmkominnar fósturvisnunar auk þess sem vart varð við minni fósturþyngd við 500 mg/kg/dag (útsetningarmörk 21,8-falt AUC). Breytingar á útvortis einkennum, innyflum og beinagrind fósturs komu fram við 500 mg/kg/dag. Vansköpun kom ekki fram við  $\leq 150$  mg/kg/dag (útsetningarmörk 10-falt AUC). Í könnunarrannsókn á skammtastærðum fyrir fósturvísi/fóstur hjá kanínum jókst nýgengi snemmkominnar fósturvisnunar örlítið við 150 mg/kg/dag (útsetningarmörk 5,6-falt AUC). Breytingar á innyflum hjá fósturum komu fram við 150 mg/kg/dag (útsetningarmörk 5,6-falt AUC).

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir fæðingu þar sem mat var lagt á áhrif eftir inntöku rilzabrutinibs voru mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif vegna altækra eiturverkana á móður (F0) talin vera 50 mg/kg/dag (samsvarar skömmtun hjá mönnum sem nemur 8,1 mg/kg/dag). Mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif vegna eiturverkana á nýbura/þroska hjá F1 kynslóð voru talin vera 150 mg/kg/dag (samsvarar skömmtun hjá mönnum sem nemur 24,2 mg/kg/dag) og mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif vegna altækra eiturverkana hjá foreldrakynslóðinni F1, eiturverkana á æxlun hjá F1 kynslóðinni og eiturverkana á fósturvísa hjá F2 kynslóðinni voru talin vera 300 mg/kg/dag (samsvarar skömmtun hjá mönnum sem nemur 48 mg/kg/dag).

#### Aðrar rannsóknir á eiturverkunum

Ekki var sýnt fram á hættu á ljóseiturhrifum með rilzabrutinibi í *in vitro* 3T3-NRU-ljóseiturhrifaprófun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460(i))  
Krospóvidon (gerð A) (E 1202)  
Natríumsterýl fúmarat

#### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E 1203)  
Makrógól (E 1521)  
Títantvíoxíð (E 171)  
Talkúm (E 553b)  
Sólsetursgult FCF (E 110)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Hvít, ógagnsæ pólývínýlklóríð- (PVC)/pólýklórótríflúoróetýlen(PCTFE)-álþynnupakkning í pappaveski með sólar-/mánatáknum sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

#### Pakkningastærðir:

Hvert þynnuveski inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

Hver pakkning inniheldur:

- 28 filmuhúðaðar töflur
- 56 filmuhúðaðar töflur (2 þynnuveski með 28)
- 196 filmuhúðaðar töflur (7 þynnuveski með 28)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarreglur við notkun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem WAYRILZ er markaðssett fái allir sjúklingar sem búist er við að noti WAYRILZ aðgang að/afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort (fylgir hverri pakkningu ásamt fylgiseðli)

### **1. Fræðsluefni fyrir sjúklinga**

#### **1.1 Sjúklingakort:**

Sjúklingakortið er í samræmi við samantekt um eiginleika lyfsins og felur í sér eftirfarandi meginatriði:

- Þungaðar konur mega ekki nota rilzabrutinib.
- Texti sem skýrir hvernig draga má úr mögulegri hættu á útsetningu á meðgöngu byggt á eftirfarandi:
  - Framkvæma skal þungunarpróf áður en meðferð er hafin með rilzabrutinibi.
  - Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með rilzabrutinibi stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir síðasta skammt.
  - Rilzabrutinib getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna. Því skal konan nota getnaðarvörn án hormóna eða karlkyns maki nota smokk.
  - Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur með rilzabrutinibi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn sem hefur umsjón með meðferðinni.
- Tengiliðaupplýsingar læknis sem ávísar rilzabrutinibi.
- Veita skal konum sem geta orðið þungaðar fyrirmæli um að ræða við heilbrigðisstarfsmann um getnaðarvarnir meðan á töku rilzabrutinibs stendur.
- Vísa skal sjúklingi á fylgiseðil til að fá frekari upplýsingar um öryggi í tengslum við notkun rilzabrutinibs.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (með blue box)

#### 1. HEITI LYFS

WAYRILZ 400 mg filmuhúðaðar töflur  
rilzabrutinib

#### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af rilzabrutinibi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sólsetursgult FCF (E 110).

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

196 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1974/001 28 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/25/1974/002 56 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/25/1974/003 196 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

WAYRILZ 400 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### YTRA VESKI (með blue box)

#### 1. HEITI LYFS

WAYRILZ 400 mg filmuhúðaðar töflur  
rilzabrutinib

#### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af rilzabrutinibi.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sólsetursgult FCF (E 110).

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

1. Þrýstið og haldið hér
2. Togið út þynnuspjald

Leiðbeiningar varðandi opnun:

[Mynd með leiðbeiningum varðandi opnun]

Þrýsta skal á hnapp og halda honum niðri (1) um leið og þynnuspjald er togað út (2).

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER****13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

WAYRILZ 400 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
INNRA VESKI**

**1. HEITI LYFS**

WAYRILZ 400 mg filmuhúðaðar töflur  
rilzabrutinib

**2. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Taka skal eina töflu inn tvisvar á dag

Dagur

mán  
þri  
mið  
fim  
fös  
lau  
sun

sólar-/mánatákn

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÁLÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

WAYRILZ 400 mg  
rilzabrutinib

**2. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## Sjúklingakort

### Mikilvægar öryggisupplýsingar fyrir konur sem taka WAYRILZ (rilzabrutinib)

Nafn meðferðarlæknis: \_\_\_\_\_

Símanúmer meðferðarlæknis: \_\_\_\_\_

#### Meðganga

- Ekki má nota lyfið á meðgöngu. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur með rilzabrutinibi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn sem hefur umsjón með meðferðinni.
- Framkvæma skal þungunarpróf áður en notkun lyfsins er hafin.
- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum.

#### Getnaðarvarnir

- Ekki er þekkt hvort rilzabrutinib truflar virkni hormónagetnaðarvarna.
- Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir að töku lyfsins er hætt til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur með lyfinu.
- Láttu lækinn vita ef þú notar hormónagetnaðarvörn.

*Frekari upplýsingar um öryggi í tengslum við notkun rilzabrutinibs er að finna í fylgiseðlinum.*

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### WAYRILZ 400 mg filmuhúðaðar töflur rilzabrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um WAYRILZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota WAYRILZ
3. Hvernig nota á WAYRILZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á WAYRILZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um WAYRILZ og við hverju það er notað

WAYRILZ inniheldur virka innihaldsefnið rilzabrutinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast Bruton-týrósinínasahemlar (BTK-hemlar).

WAYRILZ er notað til að meðhöndla fullorðna með ónæmisblóðflagnafæð þegar fyrri meðferðir við ónæmisblóðflagnafæð hafa ekki virkað nægilega vel. Ónæmisblóðflagnafæð er sjálfsofnæmissjúkdómur sem lýsir sér í því að ónæmiskerfi líkamans ræðst á blóðflögur og eyðir þeim og veldur þreytu og aukinni hættu á blæðingu. Blóðflögur eru nauðsynlegar til blóðsegamyndunar og til að stöðva blæðingu.

Virka efnið í WAYRILZ, rilzabrutinib, virkar á þann hátt að það blokkar Bruton-týrósinínasa sem er prótein í líkamanum sem hefur hlutverki að gegna í ónæmiskerfinu (varnarkerfi líkamans). Með því að blokkja þetta prótein getur WAYRILZ dregið úr eyðingu blóðflagna og hjálpað til við að auka fjölda heilbrigðra blóðflagna í líkamanum. Þetta dregur úr hættu á blæðingu.

#### 2. Áður en byrjað er að nota WAYRILZ

##### Ekki má nota WAYRILZ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rilzabrutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef:

- um er að ræða sýkingu eða ef þú færð oft sýkingar.
- þú ert með lifrarkvilla

- um er að ræða hjartasjúkdóm sem kallast meðfætt heilkenni stutts QT-bils eða fjölskyldusögu um slíkt. Sjúkdómurinn getur versnað við töku rilzabrutinibs.

## Börn og unglingar

Ekki skal nota lyfið handa sjúklingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun lyfsins hjá þessum aldurshóp eru ekki þekkt.

## Notkun annarra lyfja samhliða WAYRILZ

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum en þó ekki eingöngu ef eftirfarandi lyf eru tekin. Þetta er vegna þess að rilzabrutinib getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á hvernig rilzabrutinib virkar.

- Lyf sem kunna að auka þéttni rilzabrutinibs í blóði og geta því aukið líkur á aukaverkunum
  - Ritonavir, itraconazol og fluconazol (notuð til að meðhöndla veiru- og sveppasýkingar)
  - Clarithromycin og erythromycin (notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar)
  - Verapamil og diltiazem (notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting)
- Lyf sem kunna að minnka þéttni rilzabrutinibs í blóði og geta því dregið úr verkun
  - Rifampicin (notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar)
  - Carbamazepin og phenytoin (krampaleysandi lyf og lyf til að jafna geðslag)
  - Prótónupumpuþemlar á borð við omeprazol, esomeprazol, lansoprazol og pantoprazol (notuð til að meðhöndla bakflæði eða brjóstsviða)
    - Ef meðferð með lyfi sem dregur úr magasýrum er nauðsynleg skal íhuga að nota H2-blokka á borð við famotidin og cimetidin eða sýrubindandi lyf (notuð til að meðhöndla bakflæði). Taka skal rilzabrutinib a.m.k. 2 klst. fyrir töku þessara lyfja.
- Lyf sem geta aukist að þéttni af völdum rilzabrutinibs og aukaverkanir þeirra þar með aukist
 

Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru tekin með rilzabrutinibi.

  - Midazolam (notað til að meðhöndla krampaköst (flog) eða flogaveiki)
  - Cyclosporin og tacrolimus (notuð til að skerða ónæmissvörun og koma í veg fyrir höfnun líffæris)
  - Digoxin (notað til að meðhöndla óeðlilegan takt eða kvilla í hjarta)
- Lyf sem kunna að hafa minni virkni þegar þau eru tekin með rilzabrutinibi.
  - Hormónagetnaðarvörn. Ekki er þekkt hvort rilzabrutinib truflar virkni hormónagetnaðarvarna. Íhuga skal notkun annarra eða aukalegra getnaðarvarna.

## Notkun WAYRILZ með mat

Ekki má taka lyfið með greipaldinum, stjörnuávöxtum, vöru sem inniheldur þessa ávexti eða beiskjuappelsínunum. Það er vegna þess að slíkt getur aukið magn lyfsins í blóðinu.

## Meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum um öryggi lyfsins á meðgöngu. Framkvæma skal þungunarpróf áður en notkun lyfsins er hafin. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum.

Ekki má nota lyfið á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar en nota ekki getnaðarvarnir. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur með rilzabrutinibi skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn sem hefur umsjón með meðferðinni.

Ekki er þekkt hvort rilzabrutinib truflar virkni hormónagetnaðarvarna. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir að töku lyfsins er hætt til að koma í veg

fyrir þungun meðan á meðferð stendur með lyfinu. Láttu lækinn vita ef þú notar hormónagetnaðarvörn.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar brjóstagjöf skaltu ræða við lækinn áður en þú notar lyfið. Þið læknirinn verðið að taka ákvörðun um það hvort þú gefur brjóst eða færð lyfið með hliðsjón af ávinningi af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinningi af meðferð fyrir móðurina.

### **Akstur og notkun véla**

Ef vart verður við sundl eftir notkun lyfsins skaltu forðast akstur og notkun véla.

### **WAYRILZ inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **WAYRILZ inniheldur sólsetursgult FCF (E 110)**

Sólsetursgult FCF ásetlitarefni er litarefni sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **3. Hvernig nota á WAYRILZ**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið á að nota**

Ráðlagður skammtur er 400 mg tvisvar á dag (ein 400 mg tafla tvisvar á dag).

Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka lyfið nema læknirinn eða lyfjafræðingur gefi fyrirmæli um slíkt.

### **Notkun lyfsins**

- Lyfið má taka með eða án matar. Ef vart verður við niðurgang, ógleði eða verk á magasvæði (kvið) meðan á meðferð stendur má draga úr þessum aukaverkunum með því að taka lyfið með mat.
- Taka skal töflurnar nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi.
- Kyngja skal töflunum með glasi af vatni. Ekki má brjóta, mylja eða tryggja töflurnar.

### **Ef notaður er stærri skammtur WAYRILZ en mælt er fyrir um**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækni eða lyfjafræðing. Hugsanlega verður vart við aukaverkanir (sjá kafla 4).

### **Ef gleymist að nota WAYRILZ**

- Ef skammtur gleymist skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því samdægurs og síðan skaltu fylgja venjulegri áætlun frá og með næsta degi.
- Meira en 2 klst. þurfa að líða frá því að skammturinn sem gleymdist er tekinn og þar til næsti áætlaði skammtur er tekinn.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum um hvenær taka skuli næsta skammt.

### **Ef hætt er að nota WAYRILZ**

Ekki hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir** - sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)  
Láttu lækninn vita tafarlaust ef eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir koma fram:

- COVID-19. Einkennin eru m.a. hiti, kuldahrollur, öndunarerfiðleikar, hálsbólga eða nýtilkominn skortur á bragð- eða lyktarskyni.
- Sýking í lungum (lungnabólga). Einkennin eru m.a. mæði, verkur fyrir brjósti og hósti ásamt litabreyttu slími.

#### Aðrar aukaverkanir

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Tíðar og línar hægðir (niðurgangur)
- Sýkingar í nefi og hálsi (nefkoksbólga)
- Flökurleiki (ógleði)
- Höfuðverkur
- Magaverkur (kviðverkur)
- COVID-19
- Liðverkir

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í lungum (lungnabólga)
- Sundl
- Uppköst
- Meltingartruflanir (meltingarónot)
- Hósti
- Húðútbrot

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á WAYRILZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og veskinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### WAYRILZ inniheldur

Virka innihaldsefnið er rilzabrutinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af rilzabrutinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi (E 460(i)), krospóvidon (gerð A) (E 1202), natríumsterýl fúmarat.
- Töfluhúð: Pólývínýlalkóhól (E 1203), makrógól (E 1521), títantvíoxíð (E 171), talkúm (E 553b), sólsetursgult FCF (E 110) (sjá kafla 2, WAYRILZ inniheldur sólsetursgult FCF (E 110)).

### Lýsing á útliti WAYRILZ og pakkningastærðir

WAYRILZ er appelsínugul, hylkislega filmuhúðuð tafla, 16,6 x 8,1 mm að stærð, merkt með „P“ á annarri hliðinni og „400“ á hinn.

WAYRILZ kemur fyrir í þynnupakkingu sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur í pappaveski. Á hverri þynnu eru sólar-/mánatákn til að auðvelda töku skammtsins á réttum tíma. Sólin táknar morgunskammtinn og máninn kvöldskammtinn. Þynnurnar með sólar- og mánatáknunum innihalda sama lyfið.

Hver askja inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur í einu veski, 56 filmuhúðaðar töflur í tveimur veskjum eða 196 filmuhúðaðar töflur í sjö veskjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP  
Amsterdam  
Holland

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

**Frakkland**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.