

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WAYRILZ 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg rilzabrutinibo (*rilzabrutinibum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 0,8 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E 110)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Oranžinė, kapsulės formos 16,6 × 8,1 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „P“, kitoje pusėje – „400“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

WAYRILZ yra skirtas imuninei trombocitopenijai (ITP) gydyti suaugusiems pacientams, kurie į kitokį gydymą nereaguoja (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama rilzabrutinibo dozė yra 400 mg du kartus per parą.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais ar induktoriais ir skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais

Vartojimo kartu su citochromo P450 fermento 3A (CYP3A) inhibitoriais ar induktoriais ir skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje (žr. 4.5 skyrių).

1 lentelė. Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais ar induktoriais ir skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais

	Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Vartojimo rekomendacijos
CYP3A inhibitoriai	Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Vengti skirti rilzabrutinibo kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A inhibitoriais. Jeigu šie inhibitoriai bus vartojami trumpai (pvz., antiinfekciniai vaistiniai preparatai laikotarpiu iki septynių dienų), laikinai sustabdyti rilzabrutinibo vartojimą. Vengti kartu su rilzabrutinibu vartoti greipfrutus, karambolas ir produktus, kurių sudėtyje yra šių vaisių, bei Sevilijos apelsinus, nes jie yra vidutinio stiprumo arba stiprūs CYP3A inhibitoriai.
	Silpni CYP3A inhibitoriai	Dozės koreguoti nereikia.
CYP3A induktoriai	Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai	Vengti skirti rilzabrutinibo kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A induktoriais.
	Silpni CYP3A induktoriai	Dozės koreguoti nereikia.
Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai	Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)	Vengti skirti rilzabrutinibo kartu su PSI.
	H2-receptorių antagonistai ar antacidiniai vaistiniai preparatai	Jeigu reikalingas gydymas skrandžio rūgštingumą mažinančiu vaistiniu preparatu, apsvarstyti galimybę vartoti H2 receptorių antagonistą (H2RA) arba antacidinio vaistinio preparato. Rilzabrutinibo vartoti likus mažiausiai 2 valandoms iki H2RA arba antacidinio vaistinio preparato vartojimo.

Praleista dozė

Jeigu praleidžiama rilzabrutinibo dozė, pacientai praleistą dozę turi suvartoti kuo greičiau tą pačią dieną ir kitą dieną grįžti prie įprasto vartojimo grafiko. Praleista dozė ir kita įprasta dozė turi būti vartojamos ne mažiau kaip 2 valandų intervalu. Negalima vartoti papildomų tablečių norint kompensuoti praleistą dozę.

Gydymo nutraukimas

Rilzabrutinibo vartojimas turi būti nutrauktas po 12 gydymo rilzabrutinibu savaitių, jeigu trombocitų skaičius nepadidėja iki pakankamo lygio, kad būtų išvengta kliniškai reikšmingo kraujavimo.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Rilzabrutinibo klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Rilzabrutinibo klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, rilzabrutinibo vartoti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Rilzabrutinibo saugumas ir veiksmingumas ITP sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Rilzabrutinibas yra skirtas vartoti per burną.

Tabletes galima vartoti kasdien maždaug tuo pačiu laiku, valgant arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia virškinimo trakto simptomai, rilzabrutinibo vartojimas valgant gali pagerinti toleravimą. Pacientams reikia nurodyti tabletes nuryti sveikas užgeriant vandeniu. Kad būtų tinkamai suvartota visa dozė, tablečių negalima dalyti, smulkinti ar kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkios infekcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas (įskaitant bakterines, virusines ar grybelines) (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, ir juos tinkamai gydyti.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo rilzabrutinibu metu (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradėdant vaisingos moters gydymą, reikia patikrinti, ar ji nėra nėščia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, rilzabrutinibo vartoti negalima (žr. 5.2 skyrių). Bilirubino koncentracija ir transaminazių aktyvumas vertinami prieš gydymą rilzabrutinibu ir gydymo metu pagal klinikinį poreikį. Pacientams, kuriems po rilzabrutinibo vartojimo kepenų funkcijos tyrimų rodmenys tampa nenormalūs, reikia toliau stebėti kepenų funkcijos tyrimų rodmenis bei klinikinius požymius ir simptomus pagal klinikinį poreikį.

QT intervalo sutrumpėjimas

Klinikinių tyrimų su ITP pacientais metu nebuvo pastebėta jokių klinikiniu požiūriu reikšmingų QTc intervalo pokyčių. Išsamaus poveikio QT intervalui tyrimo metu rilzabrutinibas sutrumpino QTc intervalą (žr. 5.1 skyrių). Nors tokių duomenų mechanizmas ir reikšmė saugumui nėra žinomi, būtina atsargiai skirti rilzabrutinibo pacientams, kuriems yra rizika, kad QTc intervalas dar labiau sutrumpės (pvz., pacientams, kuriems yra įgimtas trumpas QT sindromas arba kurių kraujo giminaičiams yra buvę tokio sindromo atvejų).

Pagalbinės medžiagos

Saulėlydžio geltonasis FCF

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra azodažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E 110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Natris

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Rilzabrutinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A.

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti rilzabrutinibo koncentraciją kraujo plazmoje

Rilzabrutinibo vartojimas kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais didina rilzabrutinibo koncentraciją kraujo plazmoje. Padidėjusi rilzabrutinibo koncentracija gali didinti rilzabrutinibo sukiamų nepageidaujamų reakcijų riziką.

CYP3A inhibitoriai

Vartojimas kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi (ritonaviru) sveikiems asmenims rilzabrutinibo C_{max} padidino maždaug 5 kartus ir AUC – 8 kartus.

Reikia vengti kartu su rilzabrutinibu vartoti vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A inhibitorių (pvz., ritonaviro, klaritromicino, itakonazolo, eritromicino, flukonazolo, verapamilio, diltiazemo). Jeigu šie inhibitoriai bus vartojami trumpai (pvz., antiinfekciniai vaistiniai preparatai bus skiriami septynias dienas ar trumpiau), reikia laikinai sustabdyti rilzabrutinibo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Reikia vengti kartu su rilzabrutinibu vartoti greipfrutų, karambolų ir produktų, kurių sudėtyje yra šių vaisių, bei Sevilijos apelsinų, nes jie yra vidutinio stiprumo arba stiprūs CYP3A inhibitoriai.

P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai

Rilzabrutinibo pavartojus kartu su stipriu P-gp inhibitoriumi (chinidinu), buvo pastebėtas nedidelis rilzabrutinibo ekspozicijos padidėjimas (AUC padidėjimas 12,7 %), palyginti su ekspozicija vartojant vien rilzabrutinibo, toks padidėjimas buvo laikomas kliniškai nereikšmingu.

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti rilzabrutinibo koncentraciją kraujo plazmoje

Rilzabrutinibo vartojimas kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A induktoriais mažina rilzabrutinibo koncentraciją kraujo plazmoje. Kartu vartojant PSI, sumažėja rilzabrutinibo koncentracija kraujo plazmoje. Sumažėjusi rilzabrutinibo koncentracija kraujo plazmoje gali sumažinti rilzabrutinibo veiksmingumą.

CYP3A induktoriai

Kartu su stipriu CYP3A induktoriumi (rifampicinu) vartojamo rilzabrutinibo $C_{\max}$ ir AUC sveikiems asmenims sumažėjo maždaug 80 %.

Reikia vengti rilzabrutinibo vartoti kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, rifampicinu, fenitoinu) (žr. 4.2 skyrių).

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Didėjant pH, rilzabrutinibo tirpumas mažėja. Kartu vartojamas PSI (esomeprazolas) sveikiems asmenims rilzabrutinibo AUC sumažino 51 %. Kartu vartojamas H2RA (famotidinas) rilzabrutinibo AUC sumažino maždaug 36 %, o reikšmingų rilzabrutinibo ekspozicijos pokyčių, kai jis buvo vartojamas likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki famotidino vartojimo, nestebėta.

Būtina vengti kartu vartoti rilzabrutinibo ir PSI. Jeigu reikalingas gydymas skrandžio rūgštingumą mažinančiu vaistiniu preparatu, reikia apsvastyti galimybę skirti H2RA. Rilzabrutinibo reikia vartoti likus mažiausiai 2 valandoms iki H2RA vartojimo (žr. 4.2 skyrių). Padidėjusio skrandžio pH vartojant antacidinių vaistinių preparatų poveikis rilzabrutinibo farmakokinetikai nebuvo tirtas ir jis gali būti panašus į nustatytą vartojant famotidino (H2RA). Dėl to rilzabrutinibo rekomenduojama vartoti likus mažiausiai 2 valandoms iki antacidinio vaistinio preparato vartojimo.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracija kraujo plazmoje kartu vartojant rilzabrutinibo gali pakisti

CYP3A substratai

Rilzabrutinibas *in vitro* yra tiek CYP3A4 fermento inhibitorius, tiek induktorius. Vienkartinė 400 mg rilzabrutinibo dozė kartu vartojamo CYP3A substrato (midazolamo) ekspoziciją sveikiems asmenims padidino 1,7 karto. Kai midazolamas buvo skiriamas praėjus 2 valandoms po rilzabrutinibo dozės pavartojimo, midazolamo ekspozicija padidėjo maždaug 2,2 karto. Kartotinių rilzabrutinibo dozių skyrimo poveikis CYP3A4 aktyvumui klinikinių tyrimų metu vertintas nebuvo. Rilzabrutinibo ir CYP3A substratų, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., ciklosporino), kartu būtina vartoti atsargiai.

Pernešiklių substratai

Nustatyta, kad rilzabrutinibas gali slopinti P-gp, BCRP ir OATP1B3 pernešiklius *in vitro*. Galima vaistinių preparatų sąveikos rizika, todėl rilzabrutinibo kartu su P-gp, BCRP ar OATP1B3 jautriais substratais, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., digoksinu, ciklosporinu, takrolimužu), būtina vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Hormoniniai kontraceptikai

Rilzabrutinibo poveikis hormoninių kontraceptikų koncentracijai kraujo plazmoje nėra žinomas. Todėl vaisingos moterys turi naudoti alternatyvų nehormoninį arba papildomą labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo rilzabrutinibu metu ir mažiausiai 1 mėnesį po jo vartojimo nutraukimo (žr. 4.6 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo rilzabrutinibu metu ir 1 mėnesį po jo nutraukimo (žr. 4.5 skyrių apie galimą sąveiką su hormoniniais kontraceptikais). Prieš pradėdant vaisingos moters gydymą, reikia patikrinti, ar ji nėra nėščia.

Nėštumas

Rilzabrutinibo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Remiantis turimais ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, gali kilti rizika vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie rilzabrutinibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Žindymas

Nėra duomenų apie rilzabrutinibo ar jo metabolitų buvimą motinos piene, poveikį pieno gamybai ar žindomam kūdikiui. Negalima daryti išvadų dėl rilzabrutinibo saugumo žindymo laikotarpiu. Rilzabrutinibo žindymo laikotarpiu reikia vartoti tik tuo atveju, jeigu galima naudoti motinai yra didesnė už galimą riziką, įskaitant riziką žindomam vaikui.

Vaisingumas

Duomenų apie rilzabrutinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Rilzabrutinibo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui buvo tiriamas žiurkėms skiriant iki 300 mg/kg/paros dozes (žmogui ekvivalentinė dozė, angl. *Humas Equivalent Dose*, HED – 48 mg/kg per parą). Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rilzabrutinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Kai kuriems rilzabrutinibo vartojantiems pacientams buvo pranešta apie lengvą svaigulį, todėl vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, į tai reikia atsižvelgti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (34,5 %), pykinimas (25,4 %), galvos skausmas (18,3 %), pilvo skausmas (15,8 %), COVID-19 (15,5 %), nazofaringitas (11,6 %) ir artralgija (11,3 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas rilzabrutinibo vartojimas ir kurios kiekviena pasireiškė 2 pacientams (0,7 %), buvo viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas ir pneumonija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Jeigu nenurodyta kitaip, toliau nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas 284 ITP sergančių pacientų, kuriems rilzabrutinibas buvo skiriamas 1/2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). Vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 6,6 mėnesio (intervalas: nuo < 1 mėnesio iki 70,8 mėnesio).

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal pagrindinę organų sistemų klasę (OSK) kiekvienam rekomenduojamam MedDRA terminui. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal dažnį kiekvienai OSK ir patiktos mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis (visų laipsnių)
Infekcijos ir infestacijos	COVID-19	Labai dažnas

	Nazofaringitas	Labai dažnas
	Pneumonija*	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Svaigulys	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažnas
Virškinimo trakto (VT) sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Dispepsija	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Labai dažnas

*Dėl aspergiliozės 2 atvejais

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Dažniausios rilzabrutinibo vartojusiems pacientams pasireiškusių infekcinės nepageidaujamos reakcijos buvo COVID-19 (15,5 %) ir nazofaringitas (11,6 %). Dauguma infekcijų buvo 1 arba 2 laipsnio ir išnyko per 8 dienas. Pacientams, kuriems pasireiškė infekcinė nepageidaujama reakcija, laiko iki jos atsiradimo mediana buvo 2,9 mėnesio (intervalas nuo 1 dienos iki 41,7 mėnesio). LUNA-3 tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu 2 arba aukštesnio laipsnio reiškinių atsirado 17,3 % ir 14,5 % atitinkamai rilzabrutinibo grupės ir placebo grupės pacientų. LUNA-3 tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu sunkių infekcijos nepageidaujamų reakcijų atsirado 2 (1,5 %) rilzabrutinibo grupės pacientų, įskaitant mirtiną atvejį dėl aspergiliozės sukeltos pneumonijos ir COVID-19, ir nepasireiškė nė vienam placebo grupės pacientui.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažniausios rilzabrutinibo vartojusiems pacientams pasireiškusių VT nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (34,5 %), pykinimas (25,4 %) ir pilvo skausmas (15,8 %). Dauguma VT reakcijų buvo 1 laipsnio ir išnyko per (mediana) 19 dienų (pykinimas), 12 dienų (pilvo skausmas) ir maždaug 7 dienas (viduriavimas). Pacientams, kuriems pasireiškė VT nepageidaujamos reakcijos, laiko iki VT sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4 dienos (intervalas nuo 1 dienos iki 12,7 mėnesio).

Bėrimas

Rilzabrutinibo vartojusiems pacientams pasireiškę bėrimai (įskaitant makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą, eriteminį bėrimą, bėrimą su niežėjimu, eritemą, mazginę eritemą, dilgėlinę) buvo nesunkūs. Visi reiškiniai buvo 1 arba 2 laipsnio. Pacientams, kuriems pasireiškė bėrimas kaip nepageidaujama reakcija, laiko iki jos atsiradimo mediana buvo 3,4 mėnesio (intervalas nuo 6 dienų iki 57,7 mėnesio).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Tarp pacientų, kuriems buvo skiriamas rilzabrutinibas (n = 284), 51 (17,9 %) pacientas buvo 65 metų ar vyresnis. Iš šių senyvų pacientų 2 (3,9 %) pacientai patyrė sunkią nepageidaujamą reakciją pneumoniją. Tarp jaunesnių nei 65 metų pacientų 3 (1,3 %) pacientai patyrė sunkias nepageidaujamas reakcijas pneumoniją ir COVID-19.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Rilzabrutinibo perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavusį pacientą būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – **dar nepriskirta**, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Brutono tirozinkinazė (BTK) yra intraceliulinė B ląstelių ir į gimtų imuninių ląstelių signalinė molekulė. B ląstelėse BTK signalai sukelia B ląstelių išlikimą, proliferaciją ir brendimą. Į gimtose imuninėse ląstelėse BTK dalyvauja uždegiminiuose mechanizmuose, kurie apima *toll-like* receptorių signalo perdavimą, Fc gama receptorių signalo perdavimą ir NLRP3 inflamasmų aktyvinimą.

Rilzabrutinibas yra selektyvus, kovalentinis, grįžtamojo poveikio BTK inhibitorius, kuris tam tikrą laiką būna prisijungęs prie BTK, kad būtų sumažintas netikslinis poveikis. Sergant ITP, rilzabrutinibo terapinis poveikis pasireiškia dėl sukeliamos daugialypės imuninės moduliacijos slopinant B ląstelių aktyvinimą, sutrikdant FcγR sukeltą fagocitozę ir galimai mažinant su ITP susijusį lėtinį uždegimą.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

„Išsamaus poveikio QT intervalui tyrimo“ metu 400 mg rilzabrutinibo dozė vartojant kartu su CYP3A inhibitoriumi (ritonaviru), ekspozicija kraujo plazmoje buvo 8 kartus didesnė, palyginti su būnančia vartojant vien rilzabrutinibo. Esant šioms sąlygoms, vidutinis QTc intervalas neprailegėjo tiek, kad sukeltų kokį nors kliniškai reikšmingą poveikį. To paties tyrimo metu buvo stebimas nuo koncentracijos priklausomas QTc intervalo sutrumpėjimas, kai maksimalus sutrumpėjimas buvo - 10,2 ms (90 % PI: -12,24, -8,16) po didesnės nei terapinė dozės pavartojimo (buvo skirtas rilzabrutinibo ir ritonaviro 100 mg dozės derinys). Sutrumpėjimas buvo mažesnis (-7,3 ms [90 % PI: -9,33, -5,19]), kai du kartus per parą vartota 400 mg rilzabrutinibo dozė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rilzabrutinibo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems pirmine išliekančia arba lėtine imunine trombocitopenija (ITP), buvo vertinamas 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu (DK), placebo kontroliuotu lygiagrečių grupių tyrimu, kurį sudarė 24 savaičių koduoto gydymo laikotarpis ir po to prasidėjęs nekodotas (NK) 28 savaičių laikotarpis bei ilgalaikio pratęsimo (IP) laikotarpis, kai abiejų laikotarpių metu visi pacientai vartojo rilzabrutinibo (LUNA 3 tyrimas). Į šį tyrimą įtraukti pacientai arba nepasiekė išliekančio atsako į intraveninį imunoglobuliną (IVIg/anti-D) arba kortikosteroidus (KS), arba jiems buvo dokumentuotas netoleravimas ar nepakankamas atsakas į bet kurį tinkamą standartinio ITP gydymo kursą.

Pacientai santykiu 2:1 buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo rilzabrutinibo arba placebo; priskyrimas atsitiktinėms imtims buvo stratifikuotas atsižvelgiant į tai, ar anksčiau buvo atlikta splenektomija, bei į trombocitopenijos sunkumą.

Vaistinių preparatų nuo ITP (per burną vartojamų KS ir (arba) trombopoetino receptorių agonistų [TPO-RA]) buvo leidžiama vartoti stabiliomis dozėmis bent 2 savaites prieš tyrimo pradžią ir DK laikotarpiu. Gelbstimasis gydymas buvo leidžiamas.

Tik pacientai, kurie reagavo į gydymą per pirmąsias 12 DK laikotarpio savaitių, galėjo tęsti DK gydymą iki 24 savaitės, prieš pradėdami dalyvavimą NK laikotarpyje. Į gydymą nereagavę pacientai galėjo pradėti dalyvavimą NK laikotarpyje 13 savaitę arba nutraukti dalyvavimą tyrime. Baigę dalyvavimą NK laikotarpyje, tinkami pacientai galėjo tęsti dalyvavimą IP laikotarpyje.

LUNA 3 tyrime 202 pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir gydyti, 133 pacientai buvo priskirti rilzabrutinibo grupei, o 69 pacientai – placebo grupei. Tyrimo pradžioje amžiaus mediana buvo 47 metai (intervalas nuo 18 iki 80 metų), 62,9 % buvo moterys, 61,9 % buvo baltaodžiai, o 31,7 % – azijiečiai. Iš 202 pacientų 15,8 % (rilzabrutinibo grupėje) ir 21,7 % (placebo grupėje) buvo 65 metų ir vyresni, o 4,5 % (rilzabrutinibo grupėje) ir 4,3 % (placebo grupėje) buvo 75 metų ir vyresni.

Tyrimo pradžioje daugumai (92,6 %) pacientų buvo diagnozuota lėtinė ITP, laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 7,69 metų (intervalas nuo 0,3 iki 52,2 metų), 27,7 % pacientų buvo atlikta splenektomija. Trombocitų skaičiaus mediana buvo 15 300/μl, beveik pusei (48 %) pacientų trombocitų skaičius buvo mažesnis nei 15 000/μl. Dvidešimt keturiems (11,9 %) pacientams anksčiau buvo taikytas tik vienas gydymas ir 178 (88,1 %) buvo taikyti ≥ 2 ankstesni gydymai. Ankstesnių gydymų, įskaitant splenektomiją, mediana buvo 4 (intervalas nuo 1 iki 15). Ankstesnis ITP gydymas buvo įvairus, dažniausiai buvo skirti KS (95,5 %), TPO-RAs (68,8 %), IVIg ar anti-D imunoglobulinai (55,4 %) ir anti-CD20 monokloniniai antikūnai/rituksimabas (35,1 %). Be to, tyrimo pradžioje 65,8 % pacientų vartojo ir KS, ir TPO-RA. Pradinės charakteristikos apskritai abiejose grupėse buvo panašios.

DK laikotarpiu ekspozicijos trukmės mediana buvo 98 dienos (intervalas nuo 22 iki 182) ir 84 dienos (intervalas nuo 17 iki 173) atitinkamai rilzabrutinibo grupėje ir placebo grupėje. Kumuliacinė gydymo ekspozicijos trukmė buvo 44,3 tiriamojo metų ir 17,9 tiriamojo metų atitinkamai rilzabrutinibo grupėje ir placebo grupėje. Visi rilzabrutinibu gydyti pacientai du kartus per parą vartojo 400 mg dozę. Be to, 39,8 % pacientų rilzabrutinibo vartojo be KS ar TPO-RA, 25,6 % vartojo rilzabrutinibo ir KS, 18,8 % vartojo rilzabrutinibo ir TPO-RA bei 15,8 % vartojo rilzabrutinibo, KS ir TPO-RA.

Per pirmąsias 12 savaičių DK laikotarpiu 85 (63,9 %) pacientų ir 22 (31,9 %) pacientų atitinkamai rilzabrutinibo grupėje ir placebo grupėje pasiekė trombocitų skaičiaus atsaką ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ arba tarp $30\,000/\mu\text{l}$ ir $< 50\,000/\mu\text{l}$ bei padvigubėjimas nuo pradinio rodmens). Pacientams, kurie reagavo į gydymą DK laikotarpiu, laiko iki trombocitų atsako pasireiškimo mediana buvo 15 dienų ir 50 dienų atitinkamai rilzabrutinibo grupėje ir placebo grupėje. Pacientai, kurie pasiekė trombocitų skaičiaus atsaką iki 13 savaitės, galėjo toliau dalyvauti DK laikotarpyje. Atitinkamai 55 (41,4 %) ir 55 (79,7 %) pacientai rilzabrutinibo ir placebo grupėse nutraukė dalyvavimą DK laikotarpiu, nes nebuvo pasiekti iš anksto nustatyti trombocitų atsako kriterijai ir (arba) tyrėjo nuomone nebuvo atsako. Šie asmenys pagrindinės vertinamosios baigties analizės metu buvo laikomi nesėkmingo gydymo atvejais.

Pagrindinė LUNA 3 tyrimo vertinamoji baigtis buvo išliekantis trombocitų atsakas. Išliekančiu trombocitų atsaku buvo laikomas kassavaitinio trombocitų skaičiaus $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pasiekimas bent 8 iš paskutinių 12 savaičių 24 savaičių DK laikotarpiu, neprireikiant gelbstimojo gydymo. Pacientų, kurie pasiekė išliekantį atsaką, dalis DK laikotarpiu buvo reikšmingai didesnė rilzabrutinibo grupėje (23,3 %), palyginti su placebo grupe (0 %) (žr. 3 lentelę, kur pateiktos tyrimo baigtys). Skaitinė reikšmė didesnė procentinė dalis pacientų, kurie rilzabrutinibo vartojo kartu su KS ir (arba) TPO-RA, pasiekė išliekantį trombocitų atsaką (27,5 %), palyginti su pacientais, kuriems buvo taikoma rilzabrutinibo monoterapija (17 %).

Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys apėmė trombocitų atsako išlikimą, klinikinio atsako pradžią, gelbstimojo gydymo taikymą ir pacientų praneštą baigtį, susijusią su kraujavimu (žr. 3 lentelę, kur pateiktos tyrimo baigtys).

3 lentelė. LUNA 3 tyrimo baigtys 24 savaitių DK laikotarpiu – suaugusiųjų ITT populiacija

Tyrimo baigtys	Statistika	Rilzabrutinibas 400 mg du kartus per parą (N=133)	Placebas (N=69)
Išliekantis trombocitų atsakas¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % PI	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Rizikos skirtumas (95 % PI), palyginti su placebu	23,1 (15,95, 30,31)	
	p rodmuo < 0,0001		
Savaitių, kai pasireiškė trombocitų atsakas, skaičius			
≥ 50 000/μl arba tarp 30 000/μl ir < 50 000/μl ²	LS ⁴ vidurkis (SP)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS vidurkio skirtumas (SP), palyginti su placebu	6,46 (0,782)	
	95 % PI	4,923, 7,990	
	p rodmuo < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	LS vidurkis (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS vidurkio skirtumas (SP), palyginti su placebu	6,31 (0,776)	
	95 % PI	4,787, 7,831	
	p rodmuo < 0,0001		
Laikas iki pirmojo trombocitų atsako²	Dienų skaičiaus iki pirmojo trombocitų atsako mediana (95 % PI)	36 (22, 44)	NP ⁵
	Rizikos santykis (95 % PI), palyginti su placebu	3,10 (1,948, 4,934)	
	p rodmuo < 0,0001		
Gelbstimojo gydymo būtinybė	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Dienų skaičiaus iki pirmojo gelbstimojo gydymo taikymo mediana (95 % PI)	NP ⁵	56 (36, NP ⁵)
	Rizikos santykis (95 % PI), palyginti su placebu	0,48 (0,309, 0,733)	
	p rodmuo = 0,0007		
	LS vidurkis (SP)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)

IBLS įvertinimo⁶ pokytis nuo pradinio rodmens 25 savaitę	LS vidurkio skirtumas (SP), palyginti su placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % PI	-0,1358, -0,0373	
	p rodmuo = 0,0006		

¹ Apibrėžiama kaip dalis tiriamųjų, kurie galėjo pasiekti trombocitų skaičių $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ $\geq$ dviejuose trečdaliuose, t. y. ne mažiau kaip 8 nepraleistuose kassavaitiniuose numatytuose trombocitų skaičiaus tyrimuose per paskutines 12 savaičių 24 savaičių DK laikotarpiu, neprisiekiant gelbstimojo gydymo, kai mažiausiai 2 nepraleistų kassavaitinių numatytų trombocitų skaičiaus tyrimų rezultatai yra $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ per paskutines 6 savaites 24 savaičių dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu.

² Trombocitų skaičius $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ arba tarp $30\,000/\mu\text{l}$ ir $<50\,000/\mu\text{l}$ bei bent dvigubai didesnis nei pradinis rodmuo, neprisiekiant gelbstimojo gydymo.

³ Trombocitų skaičius $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ ar bent dvigubai didesnis nei pradinis rodmuo, neprisiekiant gelbstimojo gydymo.

⁴ LS: mažiausias kvadratas (angl. *least square*, LS)

⁵ NP: nepasiekta

⁶ ITP kraujavimo skalė (angl. *ITP Bleeding Scale*, IBLS) yra kraujavimo vertinimo klausimynas, jo įvertinimas gali būti nuo 0 iki 2, didesnis įvertinimas rodo žymaus kraujavimo pasireiškimą; vidurkis pagal anatomines sritis.

Po DK laikotarpio 180 pacientų pradėjo dalyvauti NK laikotarpyje (115 pacientų iš rilzabrutinibo grupės ir 65 pacientai iš placebo grupės DK laikotarpiu), kumuliacinė gydymo ekspozicijos trukmė buvo 75,6 tiriamojo metų. Iš šių 180 pacientų, 115 pacientų užbaigė dalyvavimą 28 savaičių NK laikotarpyje.

NK laikotarpiu 14/65 (21,5 %) iš placebo grupės pacientų pasiekė išliekantį atsaką po rilzabrutinibo ekspozicijos, ir 10/84 (11,9 %) rilzabrutinibo grupės pacientų pasiekė išliekantį atsaką nepaisant to, kad DK laikotarpiu išliekantis atsakas pasiektas nebuvo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti rilzabrutinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ITP indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad vidutiniai $C_{\max}$ (%VK) ir AUC_{24h} (%VK) rodmenys nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 150 ng/ml (56 %) ir 1 540 ng.val./ml (57,5 %) ITP populiacijoje. Kaupimasis, kurį rodo didžiausios koncentracijos medianos pokytis kartais, dozuojant 400 mg du kartus per parą, buvo 1,3 karto. Rilzabrutinibui būdingas maždaug dozei proporcingas ekspozicijos padidėjimas skiriant dozes nuo 300 mg iki 600 mg.

Absorbcija

Absolūtus per burną pavartoto rilzabrutinibo biologinis prieinamumas buvo 4,73 %. Laiko iki didžiosios rilzabrutinibo koncentracijos kraujo plazmoje atsiradimo ($T_{\max}$) mediana buvo nuo 0,5 iki 2,5 valandos.

Maisto poveikis

Vienkartinę 400 mg tabletės dozę pavartojus su labai riebiu maistu, labai kaloringu maistu, palyginti su vartojimu nevalgius, kliniškai reikšmingų rilzabrutinibo AUC ar $C_{\max}$ pokyčių stebėta nebuvo. Dėl to $T_{\max}$ buvo ilgesnis 1,5 valandos.

Pasiskirstymas

Terminalinės fazės pasiskirstymo tūris (V_z) po pavartojimo į veną yra 149 l. Rilzabrutinibo jungimasis prie kraujo plazmos baltymų *in vitro* yra 97,5%, daugiausia jungiamasi prie žmogaus kraujo serumo albumino, santykis kraujyje ir kraujo plazmoje yra 0,786.

Biotransformacija

Rilzabrutinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A fermentai.

Eliminacija/ekskrecija

Rilzabrutinibas yra greitai šalinamas iš kraujo plazmos, $t_{1/2}$ yra maždaug 3-4 valandos. Po vienkartinės 400 mg ^{14}C -pažymėto rilzabrutinibo dozės pavartojimo, radioaktyvumas daugiausia išsiskyrė su išmatomis (~86%) ir mažesniu kiekiu su šlapimu (~5 %) ir tulžimi (~6 %). Maždaug 0,03 % rilzabrutinibo išsiskiria su šlapimu nepakitusia forma.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, lytis, kūno svoris (nuo 36 iki 140 kg), rasė/etninė priklausomybė ir amžius (intervalas nuo 12 iki 80 metų) neturėjo reikšmingo poveikio rilzabrutinibo farmakokinetikai. Rilzabrutinibo farmakokinetika kinų ir japonų populiacijose yra panaši į farmakokinetiką baltaodžių populiacijoje.

Sutrikusi kepenų funkcija

Rilzabrutinibo ekspozicija padidėjo maždaug 1,5 karto pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), ir maždaug 4,5 karto pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją). Rilzabrutinibo tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus (CA klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) inkstų funkcijos nepakankamumas, neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Rilzabrutinibo klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas (60–90 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (30–60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas. Populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos rilzabrutinibo ekspozicijai.

Pernešiklių slopinimas

Rilzabrutinibas *in vitro* buvo P-gp substratas ir, mažesne apimtimi, galimai BCRP substratas. Rilzabrutinibas nebuvo OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ar BSEP substratas. Nustatyta, kad rilzabrutinibas *in vitro* gali slopinti P-gp, OATP1B1, OATP1B3 ir BSEP. Vis dėlto PBPK simuliacija rodo, kad rilzabrutinibas nesukelia svarbaus poveikio P-gp, BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 substratui (žr. 4.5 skyrių).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Ekspozicija kraujo plazmoje ir prisijungimo prie BTK trukmė

Rilzabrutinibui būdinga trumpa sisteminė ekspozicija ir ilgalaikis tikslinis poveikis dėl lėto atsikrymo nuo BTK. Sveikiems tiriamiesiems skiriant terapines dozes, ilgalaikis prisijungimas prie BTK periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse buvo stebimas 24 valandų laikotarpiu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksinis poveikis

6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrime su žiurkėmis identifikuoti organai taikiniai buvo stemplė (kraujavimas), dvylikapirštė žarna (kraujavimas), skrandis (kraujavimas), smegenys (uždegimas; neutrofilinis uždegimas), gimda (įsitempimas, piometra), gimdos kaklelis

(įsitempusi gimda), makštis (įsitempusi gimda) ir kiaušidės (įsitempusi gimda). Nustatytas nepageidaujamo poveikio nesukėlęs dozės lygis (angl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) buvo 150 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos riba 4,5 karto) patinams ir 50 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos riba 3,7 karto) patelėms. Po 4 savaičių atsigavimo laikotarpio nebuvo pastebėta jokių su rilzabrutinibu susijusių pokyčių, išskyrus poveikį smegenims. Nebuvo pastebėta jokių smegenų neurodegeneracijos ar ląstelių pakitimų požymių.

9 mėnesių trukmės kartotinių dozių skyrimo šunims tyrimo metu identifikuoti organai taikiniai buvo skrandis (padaugėjo intraepitelinių limfocitų su gleivinės atrofija) ir kepenys (*Kupffer* ląstelių pigmentacija, *Kupffer* ląstelių hipertrofija bei ALT ir AST aktyvumo padidėjimas). Šio tyrimo metu buvo laikoma, kad NOAEL yra 30 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos riba 0,4-0,5 karto). 4 savaičių atsigavimo laikotarpio pabaigoje kepenų ir inkstų pokyčiai (išskyrus *Kupffer* ląstelių pigmentaciją) išnyko.

Kancerogeninis/genotoksinis poveikis

Rilzabrutinibas nesukėlė mutageninio poveikio *in vitro* bakterijų atvirkštinio mutageninio poveikio (*Ames*) testo metu, nesukėlė klastogeninio poveikio *in vitro* žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijos testo metu bei nesukėlė klastogeninio poveikio *in vivo* kaulų čiulpų mikrobranduolių testo su žiurkėmis metu.

Rilzabrutinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio 6 mėnesių tyrimo su transgeninėmis pelėmis metu. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu su rilzabrutinibu susijusios skydliaukės adenomos ir karcinomos stebėtos žiurkių patinams skiriant 100 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos lygis 2,4 karto). Nekancerogenine doze buvo laikoma 30 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos lygis 0,64 karto) patinams ir 5 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos lygis 0,13 karto) patelėms. Transkriptominė analizė rodo, kad žiurkių skydliaukės navikai atsiranda dėl rilzabrutinibo sukulto skydliaukės hormonų pusiausvyros sutrikimo. Buvo nustatyta, kad šis negenotoksinis poveikis yra būdingas tik žiurkėms ir jo mechanizmas nėra aktualus žmonėms, todėl skydliaukės navikų atsiradimo tikimybė žmonėms yra laikoma maža. Šiame tyrime buvo pastebėta neneoplazminė eritrocitozė mezenteriniuose limfmazgiuose.

Toksinis poveikis vystymuisi ir reprodukcijai

Atlikus bendrą poveikio patinų ir patelių žiurkių vaisingumui tyrimą, nebuvo pastebėta jokio su rilzabrutinibu susijusio poveikio reprodukciniams parametrams. Buvo laikoma, kad NOAEL vaisingumui, reprodukciniam elgesiui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi yra 300 mg/kg/parą (HED 48 mg/kg/parą), t. y. didžiausia vertinta dozė.

Atlikus galutinius toksinio poveikio žiurkių ir triušių embrionams ir vaisiui tyrimus, nebuvo pastebėta jokio su rilzabrutinibu susijusio vaisiaus vystymosi ir vaisiaus išorinių, vidaus organų ar skeleto sklaidos defektų. NOAEL embrionų ir vaisių vystymuisi buvo atitinkamai 300 ir 100 mg/kg/parą žiurkėms ir triušiams, tai buvo didžiausios vertinamos dozės. Ekspozicijos santykis (AUC) esant embrionų ir vaisiaus NOAEL, palyginti su klinicine ekspozicija žmonėms, vartojant 400 mg du kartus per parą, buvo 11,1 ir 4,5 kartus didesnis atitinkamai žiurkėms ir triušiams. Skiriant tas pačias didžiausio lygio dozes, buvo pastebėta nežinomos reikšmės skeleto pokyčių. Pokyčiai pasireiškė krūtinės ir juosmens slankstelių skaičiaus pokyčiais (žiurkėms ir triušiams) ir papildomų šonkaulių porų dažnio padidėjimu (žiurkėms). Tokie pokyčiai nebuvo pastebėti žiurkėms ir triušiams, kuriems buvo skiriama 150 ir 30 mg/kg/parą (atitinkamai 11,9 ir 0,24 karto didesnė nei klinikinė ekspozicija, skiriant 400 mg du kartus per parą). Žvalgomojo embriono-vaisiaus ribų nustatymo tyrimo su žiurkėmis metu skiriant 500 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos riba 21,8 karto) buvo pastebėtas padidėjęs implantacijos praradimas ir ankstyvos rezorbcijos dažnis bei sumažėjęs vaisiaus svoris. Skiriant 500 mg/kg/parą, buvo pastebėti vaisiaus išoriniai, vidaus organų ir skeleto pokyčiai. Vartojant ≤ 150 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos riba 10 kartų), nebuvo pastebėta jokių sklaidos defektų. Žvalgomojo embriono-vaisiaus ribų nustatymo tyrimo su triušiais metu skiriant 500 mg/kg/parą (AUC

ekspozicijos riba 5,6 karto) buvo pastebėtas padidėjęs ankstyvosios rezorbcijos dažnis. Vaisaus vidaus organų pokyčiai stebėti skiriant 150 mg/kg/parą (AUC ekspozicijos riba 5,6 karto).

Toksinio poveikio postnataliniam vystymuisi tyrimo vertinant per burną skiriamo rilzabrutinibo poveikį metu buvo laikoma, kad sisteminio toksinio poveikio vaikingai patelei (F0) NOAEL yra 50 mg/kg/parą (HED 8,1 mg/kg/parą). Buvo laikoma, kad toksinio poveikio F1 atsivestiems jaunikliams/vystymuisi NOAEL yra 150 mg/kg/parą (HED 24,2 mg/kg/parą), o sisteminio toksinio poveikio F1 patinui ir patelei, F1 toksiniam poveikiui reprodukcijai ir F2 toksiniam poveikiui embrionui - 300 mg/kg/parą (HED 48 mg/kg/parą).

Kiti toksinio poveikio tyrimai

Rilzabrutinibas neparodė galimo fototoksinio poveikio *in vitro* 3T3 neutralaus raudonojo absorbcijos fototoksinio tyrimo metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460(i))
Krospovidonas (A tipo) (E 1202)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E 1203)
Makrogolis (E 1521)
Titano dioksidas (E 171)
Talkas (E 553b)
Saulėlydžio geltonasis FCF (E 110)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Balta, nepermatoma polivinilchlorido (PVC)/polichlorotrifluoretileno (PCTFE) ir aliuminio lizdinės plokštelės pakuotė kartoniniame dėkle su saulės/mėnulio simboliais, lizdinėje plokštelėje yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Pakuotės dydžiai:

Kiekviename lizdinės plokštelės dėkle yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 28 plėvele dengtos tabletės;
- 56 plėvele dengtos tabletės (2 lizdinių plokštelių dėklai po 28 tabletes);
- 196 plėvele dengtos tabletės (7 lizdinių plokštelių dėklai po 28 tabletes).

Pakuotės dydžiai yra ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra) ir

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje WAYRILZ tiekiamas į rinką, visi pacientai, kurie tikėtinais vartos WAYRILZ, turės prieigą / gaus toliau nurodytą mokomąją medžiagą.

- Paciento kortelę (ji yra kiekvienoje pakuotėje, kartu su pakuotės lapeliu)

1. Paciento mokomoji medžiaga

1.1 Paciento kortelė

Paciento kortelė yra suderinta su vaistinio preparato informaciniais dokumentais ir joje pateikiami toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Įspėjimas, kad nėščioms moterims rilzabrutinibo vartoti negalima.

- Informacija, kaip sumažinti galimą riziką nėštumo metu, remiantis toliau nurodytais punktais:
 - o Prieš pradedant gydymą rilzabrutinibu, reikia atlikti nėštumo testą.
 - o Vaisingos moterys gydymo rilzabrutinibu metu ir mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą.
 - o Rilzabrutinibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl reikia naudoti nehormoninę kontracepcijos metodą arba pasirūpinti, kad jų partneris vyras naudotų barjerinį metodą.
 - o Jeigu pastojama gydymo rilzabrutinibu metu, reikia nedelsiant kreiptis į gydantį gydytoją.
- Rilzabrutinibo skiriančio gydytojo kontaktiniai duomenys.
- Vaisingoms moterims reikia nurodyti pasikalbėti su savo sveikatos priežiūros specialistu apie kontracepciją rilzabrutinibo vartojimo metu.
- Nurodymai pacientui perskaityti pakuotės lapelį, kuriame pateikiama daugiau informacijos apie rilzabrutinibo saugumą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (su mėlynu stačiakampiu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WAYRILZ 400 mg plėvele dengtos tabletės
rilzabrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg rilzabrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E 110).

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1974/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/25/1974/002 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/25/1974/003 196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

WAYRILZ 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS (be mėlyno stačiakampio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WAYRILZ 400 mg plėvele dengtos tabletės
rilzabrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg rilzabrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E 110).

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

1. Paspauskite ir laikykite čia
2. Ištraukite lizdinės plokštelės kortelę

Atidarymo instrukcijos:

[Atidarymo instrukcijų paveikslėlis]

Paspauskite ir laikykite nuspaudę mygtuką (1), tuo pačiu metu traukdami lizdinės plokštelės kortelę (2).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

WAYRILZ 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

VIDINIS DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WAYRILZ 400 mg plėvele dengtos tabletės
rilzabrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti po vieną tabletę du kartus per parą.

Diena

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Saulės/Mėnulio simbolis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paciento kortelė

Svarbi saugumo informacija moterims, vartojančioms WAYRILZ (rilzabrutinibo)

Gydančio gydytojo vardas ir pavardė: _____

Gydančio gydytojo telefono numeris: _____

Nėštumas

- Šio vaisto nėštumo metu vartoti negalima. Jeigu gydymo rilzabrutinibu metu pastosite, nedelsdama kreipkitės į Jus gydantį gydytoją.
- Prieš šio vaisto vartojimą reikia atlikti nėštumo testą.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kontracepcija

- Nežinoma, ar rilzabrutinibas gali trikdyti tinkamą hormoninių kontraceptikų poveikį.
- Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą šio vaisto vartojimo metu ir vieną mėnesį po jo vartojimo nutraukimo, kad išvengtumėte pastojimo gydymo šiuo vaistu metu.
- Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų.

Papildomos informacijos apie rilzabrutinibo saugumą pateikiama pacientui skirtame pakuotės lapelyje

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

WAYRILZ 400 mg plėvele dengtos tabletės rilzabrutinibas (*rilzabrutinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra WAYRILZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant WAYRILZ
3. Kaip vartoti WAYRILZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti WAYRILZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra WAYRILZ ir kam jis vartojamas

WAYRILZ sudėtyje yra veikliosios medžiagos rilzabrutinibo. Jis priklauso vaistų, vadinamų Brutono tirozinkinazės inhibitoriais, grupei.

WAYRILZ yra vartojamas imuninei trombocitopenijai (ITP) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems ankstesnis ITP gydymas neveikė pakankamai gerai. ITP yra autoimuninė liga, kai organizmo imuninė sistema puola ir naikina trombocitus kraujyje, sukelia nuovargį ir padidina kraujavimo riziką. Trombocitai yra reikalingi kraujo krešuliams susidaryti ir kraujavimui stabdyti.

Veiklioji WAYRILZ medžiaga rilzabrutinibas veikia blokuodamas Brutono tirozinkinazę – organizmo baltymą, kuris atlieka svarbią funkciją imuninėje sistemoje (organizmo apsaugos sistemoje). Blokuodamas šį baltymą, WAYRILZ gali sumažinti trombocitų naikinimą kraujyje bei padėti padidinti sveikų trombocitų kiekį organizme. Tai padeda sumažinti kraujavimo riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant WAYRILZ

WAYRILZ vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija rilzabrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- Jums yra ar dažnai pasireiškia infekcija;
- Jums yra kepenų sutrikimų;
- Jums yra širdies būklė, vadinama įgimtu trumpo QT intervalo sindromu, arba jeigu kraujo giminaičiams yra buvę šio sindromo atvejų. Rilzabrutinibo vartojimas gali pasunkinti šią būklę.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neturi būti vartojamas jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Vaisto saugumas ir veiksmingumas šios amžiaus grupės pacientams nėra žinomas.

Kiti vaistai ir WAYRILZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (ypač išvardytų toliau, tačiau jais neapsiribojant) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, nes rilzabrutinibas gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį, o kai kurie vaistai gali keisti rilzabrutinibo poveikį.

- Vaistai, kurie gali padidinti rilzabrutinibo koncentraciją kraujyje ir todėl sustiprinti šalutinį poveikį
 - Ritonaviras, itraconazolas ir flukonazolas (vartojami virusų ir grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti)
 - Klaritromicinas ir eritromicinas (vartojami bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti)
 - Verapamilis ir diltiazemas (vartojami didelio kraujospūdžio ligai gydyti)
- Vaistai, kurie gali sumažinti rilzabrutinibo koncentraciją kraujyje ir todėl sumažinti veiksmingumą
 - Rifampicinas (vartojamas bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti)
 - Karbamazepinas ir fenitoinas (vartojami traukuliams slopinti ir nuotakai stabilizuoti)
 - Protonų siurblio inhibitoriai, tokie kaip omeprazolas, ezomeprazolas, lansoprazolas ir pantoprazolas (vartojamas rūgšties refluiksui ar rėmeniui gydyti)
 - Jeigu reikalingas gydymas skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistais, apsvastykite galimybę vartoti H₂ receptorių antagonistų pvz., famotidino, cimetidino ar antacidinių vaistų (vartojamų rūgšties refluiksui gydyti). Rilzabrutinibo vartokite likus mažiausiai 2 valandoms iki šių vaistų vartojimo.
- Vaistai, kurių koncentraciją rilzabrutinibas gali padidinti ir todėl gali sustiprėti jų šalutinis poveikis. Šių vaistų kartu su rilzabrutinibu būtina vartoti atsargiai.
 - Midazolamas (vartojamas priepuoliams [traukuliams] ar epilepsijai gydyti)
 - Ciklosporinas ir takrolimusas (vartojami imuninei reakcijai slopinti ir persodinto organo atmetimo profilaktikai)
 - Digoksinas (vartojamas nenormaliam širdies ritmui ar širdies sutrikimams gydyti)
- Vaistai, kurių poveikis kartu vartojant rilzabrutinibo gali susilpnėti
 - Hormoniniai kontraceptikai. Nežinoma, ar rilzabrutinibas gali trikdyti tinkamą hormoninių kontraceptikų poveikį. Reikia apsvastyti alternatyvios ar papildomos kontracepcijos formos naudojimą.

WAYRILZ vartojimas su maistu

Šio vaisto negalima vartoti su greipfrutais, karambola ir produktais, kurių sudėtyje yra šių vaisių, bei su Sevilijos apelsinais, nes tai gali padidinti vaisto kiekį kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Informacijos apie šio vaisto vartojimą nėštumo laikotarpiu nėra. Prieš vaisto vartojimą reikia atlikti nėštumo testą. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui, nes šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui.

Šio vaisto nėštumo metu bei vaikų susilaukti galinčioms ir veiksmingo kontracepcijos metodo nenaudojančioms moterims vartoti negalima. Jeigu gydymo rilzabrutinibu metu pastosite, nedelsdama kreipkitės į Jus gydantį gydytoją.

Nežinoma, ar rilzabrutinibas gali trikdyti tinkamą hormoninių kontraceptikų poveikį. Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą šio vaisto vartojimo metu ir vieną mėnesį po jo vartojimo nutraukimo, kad išvengtumėte pastojimo gydymo šiuo vaistu metu. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, apie tai pasakykite gydytojui.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar šis vaistas patenka į motinos pieną. Jeigu žindote arba planuojate žindyti prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju; Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindyti, ar vartoti šį vaistą, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir vaisto naudą moteriai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu po šio vaisto pavartojimo jaučiate svaigulį, turite vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

WAYRILZ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

WAYRILZ sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E 110)

Saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio dažalas yra dažiklis, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti WAYRILZ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Rekomenduojama dozė yra 400 mg du kartus per parą (viena 400 mg tabletė du kartus per parą).

Nekeiskite dozės ir nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent taip nurodytų gydytojas ar vaistininkas.

Šio vaisto vartojimas

- Vaisto galite vartoti valgant arba nevalgius. Jeigu gydymo metu pasireiškia viduriavimas, pykinimas ar skrandžio srities (pilvo) skausmas, vaisto vartojimas kartu su maistu gali sumažinti tokį šalutinį poveikį.
- Tabletes kasdien vartokite maždaug tuo pat metu.
- Tabletes nurykite sveikas, užgerdami stikline vandens. Tablečių negalima pjaustyti, smulkinti ar kramtyti.

Ką daryti pavartojus per didelę WAYRILZ dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei turėtumėte, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių).

Pamiršus pavartoti WAYRILZ

- Jeigu praleidote dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite tą pačią dieną, ir kitą dieną grįžkite prie įprasto vartojimo grafiko.
- Tarp praleistos dozės ir kitos įprastos dozės išgėrimo turi būti praėjusios ne mažiau kaip 2 valandos.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, kada vartoti kitą dozę.

Nustojus vartoti WAYRILZ

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent taip nurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis – nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Nedelsdami informuokite savo gydytoją, jeigu pasireiškia bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis

- COVID-19. Galimi simptomai yra karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys, dusulys, gerklės skausmas arba naujai atsiradęs skonio ar kvapo pojūčio susilpnėjimas.
- Plaučių infekcija (pneumonija). Galimi simptomai yra dusulys, krūtinės skausmas ir kosulys išskiriant pakitusios spalvos gleives.

Kitoks šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Dažnos skystos išmatos (viduriavimas).
- Nosies ir gerklės infekcijos (nazofaringitas).
- Šleikštulys skrandyje (pykinimas).
- Galvos skausmas.
- Skrandžio (pilvo) skausmas.
- COVID-19.
- Sąnarių skausmas (artralgija).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Plaučių infekcija (pneumonija).
- Svaigulio pojūtis.
- Vėmimas.
- Virškinimo sutrikimas (dispepsija).
- Kosulys.
- Odos bėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti WAYRILZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir dėklo po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

WAYRILZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rilzabrutinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg rilzabrutinibo.

- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (E 460(i)), krospovidonas (A tipo) (E 1202), natrio stearilfumaratas.
 - Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis (E 1203), makrogolis (E 1521), titano dioksidas (E 171), talkas (E 553b), saulėlydžio geltonasis FCF (E 110) (žr. 2 skyrių WAYRILZ sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E 110)).

WAYRILZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

WAYRILZ yra oranžinė, kapsulės formos 16,5 x 8 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „P“, kitoje pusėje – „400“.

WAYRILZ tiekiamas lizdinėje plokštelėje, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės ir kuri yra kartono dėkle. Ant kiekvienos lizdinės plokštelės yra saulės/mėnulio simboliai, padedantys vartoti dozę tinkamu laiku – saulė reiškia rytinę dozę, o mėnulis – vakarinę dozę. Lizdinėje plokštelėje saule ir mėnuliu pažymėtose vietose yra tas pats vaistas.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės 1 dėkle, 56 plėvele dengtos tabletės 2 dėkluose arba 196 plėvele dengtos tabletės 7 dėkluose.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>