

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

WAYRILZ 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg rilzabrutiniba (*rilzabrutinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 0,8 mg saulrieta dzeltenā FCF (E 110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Oranža kapsulas formas tablete, izmērs 16,6 × 8,1 mm, iespaidums “P” vienā pusē un “400” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

WAYRILZ ir indicēts imūnās trombocitopēnijas (ITP) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem citas ārstēšanas metodes nav bijušas efektīvas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāturpina hematoloģisku slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Rilzabrutiniba ieteicamā deva ir 400 mg divas reizes dienā.

Lietošana kopā ar CYP3A inhibitoriem vai inducētājiem un kuņģa skābes ietekmi mazinošiem līdzekļiem

Ieteikumi par lietošanu kopā ar citohroma P450 enzīma 3A (CYP3A) inhibitoriem vai inducētājiem un kuņģa skābes ietekmi mazinošiem līdzekļiem ir sniegti 1. tabulā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

1. tabula. Lietošana kopā ar CYP3A inhibitoriem vai inducētājiem un kuņģa skābes ietekmi mazinošiem līdzekļiem

	Vienlaicīgi lietotās zāles	Ieteikumi par lietošanu
CYP3A inhibitori	Spēcīgs vai mērens CYP3A inhibitors	No rilzabrutiniba vienlaicīgas lietošanas ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem ir jāizvairās. Ja šie inhibitori tiks lietoti īslaicīgi (piemēram, pretinfekcijas līdzekļi līdz septiņām dienām ilgi), rilzabrutiniba lietošana ir jāpārtrauc. Jāizvairās no rilzabrutiniba lietošanas vienlaicīgi ar greipfrūtiem, karambolu un šos augļus saturošiem produktiem, kā arī Seviljas apelsīniem, jo tie ir mēreni vai spēcīgi CYP3A inhibitori.
	Vājš CYP3A inhibitors	Deva nav jāpielāgo.
CYP3A inducētāji	Spēcīgi vai mēreni CYP3A inducētāji	No rilzabrutiniba vienlaicīgas lietošanas ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A inducētājiem ir jāizvairās.
	Vājš CYP3A inducētājs	Deva nav jāpielāgo.
Kuņģa skābes ietekmi mazinoši līdzekļi	Protonu sūkņa inhibitori (PSI)	No rilzabrutiniba lietošanas vienlaicīgi ar PSI ir jāizvairās.
	H2 receptoru antagonisti vai antacīds	Ja nepieciešama ārstēšana ar kuņģa skābes ietekmi mazinošu līdzekli, jāapsver H2 receptoru antagonista (H2RA) vai antacīda lietošana. Rilzabrutinibs jālieto vismaz 2 stundas pirms H2RA vai antacīda.

Izlaista deva

Ja rilzabrutiniba deva ir izlaista, pacientiem izlaistā deva jālieto pēc iespējas ātrāk tajā pašā dienā, nākamajā dienā atgriežoties pie ierastās lietošanas shēmas. Izlaistā deva un nākamā ierastā plānotā deva jālieto ar vairāk nekā 2 stundu starplaiku. Lai kompensētu izlaisto devu, papildu tabletes nedrīkst lietot.

Terapijas pārtraukšana

Ja trombocītu skaits nav palielinājies līdz līmenim, kas ir pietiekams, lai izvairītos no klīniski nozīmīgas asiņošanas, ārstēšana ar rilzabrutinibu pēc 12 rilzabrutiniba terapijas nedēļām ir jāpārtrauc.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem (≥ 65 g.v.) pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Rilzabrutinibs klīniskajos pētījumos nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Rilzabrutinibs klīniskajos pētījumos nav pētīts pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem rilzabrutinibu nedrīkst lietot (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rilzabrutiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem ar ITP vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Rilzabrutinibs ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu, neatkarīgi no uztura (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas gastrointestināli simptomi, panesamību var uzlabot rilzabrutiniba lietošana kopā ar uzturu. Pacientiem jānorāda, ka tabletes ir jānorij veselā veidā, uzdzerot ūdeni. Tabletes nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, lai nodrošinātu, ka visa deva tiek pareizi uzņemta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas

Klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā bakteriālām, vīrusu vai sēnīšu infekcijām) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu rilzabrutiniba lietošanas laikā ir jālieto ļoti efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jānosaka grūtniecības statuss.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klases pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (C klases pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) rilzabrutiniba lietošana nav atļauta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Bilirubīna un transamināžu līmenis jānovērtē pirms terapijas un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai rilzabrutiniba terapijas laikā. Pacientiem, kuriem pēc rilzabrutiniba lietošanas ir patoloģiski aknu testu rezultāti, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāturpina kontrolēt aknu testu rezultātu novirzes, kā arī klīniskās pazīmes un simptomi.

QT intervāla saīsināšanās

Klīniskajos pētījumos ar ITP pacientiem netika konstatētas klīniski nozīmīgas QTc intervāla izmaiņas. Visaptverošā QT pētījumā rilzabrutinibs izraisīja QTc intervāla saīsināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lai gan šīs atrades mehānisms un nozīme drošuma ziņā nav zināma, nozīmējot rilzabrutinību pacientiem, kuriem ir QTc ilguma turpmākas saīsināšanās risks (piemēram, iedzimts īsa QT intervāla sindroms vai pacientiem, kuriem šāds sindroms ir ģimenes anamnēzē), jāievēro piesardzība.

Palīgvielas

Saulrieta dzeltenais FCF

Šīs zāles satur azokrāsvielu saulrieta dzelteno FCF (E 110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Rilzabrutinību metabolizē galvenokārt CYP3A.

Līdzekļi, kas var paaugstināt rilzabrutinība koncentrāciju plazmā

Rilzabrutinība lietošana vienlaicīgi ar mērenu vai spēcīgu CYP3A inhibitoru paaugstina rilzabrutinība koncentrāciju plazmā. Paaugstināta rilzabrutinība koncentrācija var paaugstināt rilzabrutinība nevēlamo blakusparādību risku.

CYP3A inhibitori

Veselām pētāmām personām, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A inhibitoru (ritonavīru), rilzabrutinība C_{max} paaugstinājās apmēram 5 reizes un AUC palielinājās 8 reizes.

Jāizvairās no mērenu un spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, ritonavīra, klaritromicīna, itrakonazola, eritromicīna, flukonazola, verapamila, diltiazema) lietošanas vienlaicīgi ar rilzabrutinību. Ja šie inhibitori tiks lietoti īslaicīgi (piemēram, kā pretinfekcijas līdzekļi septiņas dienas vai mazāk), rilzabrutinība lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāizvairās no rilzabrutinība lietošanas vienlaicīgi ar greipfrūtiem, karambolu un šos augļus saturošiem produktiem, kā arī Seviljas apelsīniem, jo tie ir mēreni vai spēcīgi CYP3A inhibitori.

P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori

Pēc rilzabrutinība lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgu P-gp inhibitoru (hinidīnu) tika novērota mērena rilzabrutinība iedarbības pastiprināšanās, kas netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu – par 12,7 % attiecībā uz AUC salīdzinājumā ar situāciju, kad tiek lietots tikai rilzabrutinibs.

Līdzekļi, kas var pazemināt rilzabrutinība koncentrāciju plazmā

Rilzabrutinība lietošana vienlaicīgi ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A inducētājiem pazemina rilzabrutinība koncentrāciju plazmā. Lietošana vienlaicīgi ar PSI pazemina rilzabrutinība koncentrāciju plazmā. Ja ir pazemināta rilzabrutinība koncentrācija plazmā, var samazināties rilzabrutinība efektivitāte.

CYP3A inducētāji

Veselām pētāmām personām lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A inducētāju (rifampicīnu) rilzabrutiniba $C_{\max}$ pazemināja un AUC samazināja par apmēram 80 %.

Jāizvairās no rilzabrutiniba lietošanas vienlaicīgi ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenitoīnu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa skābes ietekmi mazinoši līdzekļi

Rilzabrutiniba šķīdība samazinās līdz ar pH paaugstināšanos. Veselām pētāmām personām, lietojot vienlaicīgi ar PSI (esomeprazolu) rilzabrutiniba AUC samazinājās par 51 %. Rilzabrutiniba lietošana vienlaicīgi ar H2RA (famotidīnu) samazināja rilzabrutiniba AUC par aptuveni 36 %, un ja rilzabrutinibu lietoja vismaz 2 stundas pirms famotidīna, netika novērotas nozīmīgas rilzabrutiniba iedarbības izmaiņas.

Jāizvairās no rilzabrutiniba lietošanas vienlaicīgi ar PSI. Ja nepieciešama ārstēšana ar kuņģa skābes ietekmi mazinošu līdzekli, jāapsver H2RA lietošana. Rilzabrutinibs jālieto vismaz 2 stundas pirms H2RA (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ietekme uz rilzabrutiniba farmakokinētiku, ko rada kuņģa pH paaugstināšana ar antacīdiem, nav pētīta un var būt līdzīga kā famotidīna (H2RA) lietošanas gadījumā. Tādēļ rilzabrutinibu ieteicams lietot vismaz 2 stundas pirms antacīda.

Līdzekļi, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt rilzabrutinibs

CYP3A substrāti

Rilzabrutinibs *in vitro* ir gan CYP3A4 enzīma inhibitors, gan inducētājs. Veselām pētāmām personām vienas rilzabrutiniba 400 mg devas lietošana vienlaicīgi ar CYP3A substrātu (midazolāmu) palielināja substrāta iedarbību 1,7 reizes. Lietojot midazolāmu 2 stundas pēc rilzabrutiniba devas, midazolāma iedarbība palielinājās aptuveni 2,2 reizes. Vairāku rilzabrutiniba devu ietekme uz CYP3A4 aktivitāti klīniskajos pētījumos netika vērtēta. Ja rilzabrutinibs tiek lietots vienlaicīgi ar CYP3A substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, ciklosporīnu), jāievēro piesardzība.

Transportproteīnu substrāti

Pierādīts, ka rilzabrutinibs *in vitro* spēj inhibēt P-gp, BCRP un OATP1B3 transportvielas. Ir iespējama zāļu mijiedarbība, tādēļ, lietojot rilzabrutinibu vienlaicīgi ar jutīgiem P-gp, BCRP vai OATP1B3 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīnu, ciklosporīnu, takrolimu), ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Rilzabrutiniba ietekme uz hormonālo kontracepcijas līdzekļu koncentrāciju plazmā nav zināma. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc rilzabrutiniba lietošanas pārtraukšanas ir jālieto cita nehormonāla vai ļoti efektīva kontracepcijas papildu metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu rilzabrutiniba terapijas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jālieto ļoti efektīva kontracepcija (informāciju par iespējamo mijiedarbību ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem skatīt 4.5. apakšpunktā). Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jānosaka grūtniecības statuss.

Grūtniecība

Rilzabrutinību nav atļauts lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju. Pamatojoties uz pieejamajiem neklīniskajiem pētījumiem ar dzīvniekiem, ir iespējams risks auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par rilzabrutinība lietošanu grūtniecēm nav pieejami.

Barošana ar krūti

Dati par rilzabrutinība vai tā metabolītu esamību mātes pienā, ietekmi uz piena veidošanos vai ar mātes pienu barotu zīdaiņi nav pieejami. Secinājumus par to, vai rilzabrutinību var droši lietot krūts barošanas laikā, nav iespējams izdarīt. Rilzabrutinību krūts barošanas laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamie ieguvumi mātei pārsniedz iespējamo risku, tai skaitā ar mātes pienu barotam bērnam radīto risku.

Fertilitāte

Datu par rilzabrutinība ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Rilzabrutinība ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti tika pētīta žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā [līdzvērtīgā deva cilvēkam (*Human Equivalent Dose*; HED) 48 mg/kg dienā]. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rilzabrutinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots, ka dažiem pacientiem pēc rilzabrutinība lietošanas ir bijis viegls reibonis, un tas ir jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija caureja (34,5 %), slikta dūša (25,4 %), galvassāpes (18,3 %), sāpes vēderā (15,8 %), Covid-19 (15,5 %), nazofaringīts (11,6 %) un artralģija (11,3 %). Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta rilzabrutinība lietošana un katra no kurām radās 2 pacientiem (0,7 %), bija caureja, slikta dūša, galvassāpes un pneimonija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ja nav norādīts citādi, turpmāk minētais nevēlamo blakusparādību biežums ir pamatots ar datiem par 284 ITP pacientiem, kuri 1./2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos ir bijuši pakļauti rilzabrutinība iedarbībai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna bija 6,6 mēneši (diapazons: no <1 mēneša līdz 70,8 mēnešiem).

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši katra MedDRA ieteicamā termina primārajai orgānu sistēmu klasei (OSK). Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc to biežuma katrā OSK un norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/100$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums (Visas pakāpes)
Infekcijas un infestācijas	Covid-19	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži

	Pneimonija*	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Dispepsija	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži

*Dīvos gadījumos saistībā ar aspergillozi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Rilzabrutiniba iedarbībai pakļautajiem pacientiem biežākās infekcijas veida nevēlamās blakusparādības bija Covid-19 (15,5 %) un nazofaringīts (11,6 %). Lielākā daļa infekciju bija 1. vai 2. pakāpes un izzuda 8 dienu laikā. Tiem, kuriem kā nevēlama blakusparādība radās infekcija, laika mediāna līdz tās sākumam bija 2,9 mēneši (diapazons no 1 dienas līdz 41,7 mēnešiem). Pētījuma LUNA-3 dubultmaskētajā periodā 2. vai augstākas pakāpes infekcija radās 17,3 % pacientu rilzabrutiniba grupā un 14,5 % placebo grupā. 3. vai augstākas pakāpes infekcijas radās 3,8 % pacientu rilzabrutiniba grupā un neradās nevienam pacientam placebo grupā. Pētījuma LUNA-3 dubultmaskētajā periodā nopietna 3. vai augstākas pakāpes infekcija radās 2 (1,5 %) pacientiem rilzabrutiniba grupā, tai skaitā letāla pneimonija saistībā ar aspergillozi un Covid-19, un neradās nevienam pacientam placebo grupā.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Rilzabrutiniba iedarbībai pakļautajiem pacientiem biežākās gastrointestinālās nevēlamās blakusparādības bija caureja (34,5 %), slikta dūša (25,4 %) un sāpes vēderā (15,8 %). Lielākā daļa gastrointestinālo reakciju bija 1. pakāpes, un to izzušanas laika mediāna bija 19 dienas sliktas dūšas gadījumā, 12 dienas vēdersāpju gadījumā un aptuveni 7 dienas caurejas gadījumā. Tiem, kuriem radās gastrointestināla nevēlama blakusparādība, laika mediāna līdz gastrointestinālu traucējumu sākumam bija 4 dienas (diapazons no 1 dienas līdz 12,7 mēnešiem).

Izsitumi

Rilzabrutiniba iedarbībai pakļautajiem pacientiem izsitumi (tai skaitā makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, niezoši izsitumi, eritēma, mezglveida eritēma, nātrene) nevienā gadījumā nebija būtiski. Visi bija 1. vai 2. pakāpes. Tiem, kuriem kā nevēlama blakusparādība radās izsitumi, laika mediāna līdz to sākumam bija 3,4 mēneši (diapazons no 6 dienām līdz 57,7 mēnešiem).

Cita īpaša pacientu grupa

Gados vecāki cilvēki

Starp rilzabrutiniba iedarbībai pakļautajiem pacientiem (n=284) 51 (17,9 %) pacients bija 65 gadus vecs vai vecāks. No šiem gados vecākajiem pacientiem 2 (3,9 %) pacientiem radās pneimonija kā nopietna nevēlama blakusparādība. Starp pacientiem līdz 65 gadu vecumam 3 (1,3 %) pacientiem kā nopietnas nevēlamas blakusparādības radās pneimonija un Covid-19.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Rilzabrutiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav. Pārdozēšanas gadījumā pacients stingri jākontrolē attiecībā uz nevēlamu blakusparādību pazīmēm vai simptomiem un nekavējoties jāveic atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: **vēl nav piešķirta**, ATĶ kods: **vēl nav piešķirts**

Darbības mehānisms

Brutona tirozīnkināze (BTK) ir B šūnu un iedzimto imūnsistēmas šūnu intracelulāra signālmolekula. B šūnās BTK signālu pārraide nodrošina B šūnu izdzīvošanu, proliferāciju un nobriešanu. Iedzimtajās imūnsistēmas šūnās BTK piedalās iekaisuma procesos, kas ietver signālu pārraidi ar "toll" veida receptoru starpniecību, signālu pārraidi ar Fc gamma receptoru starpniecību un NLRP3 inflammasomu aktivizēšanu.

Rilzabrutinibs ir selektīvs, kovalents, atgriezenisks BTK inhibitors ar pielāgotu uzturēšanās laiku pie BTK, lai samazinātu mērķa iedarbībai neatilstošas blakusparādības. ITP gadījumā rilzabrutinibs terapeitisko iedarbību nodrošina, ietekmējot vairākas imūnsistēmas funkcijas, inhibējot B šūnu aktivizāciju, pārtraucot FcγR mediētu fagocitozi un, iespējams, mazinot ar ITP saistītu hronisku iekaisumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

„Visaptverošajā QT pētījumā” 400 mg rilzabrutiniba un CYP3A inhibitora (ritonavīra) vienlaicīga lietošana izraisīja 8 reizes spēcīgāku iedarbību plazmā nekā tad, ja tiek lietots tikai rilzabrutinibs. Šajos apstākļos vidējais QTc intervāls klīniski nozīmīgi nepagarinājās. Šajā pašā pētījumā tika novērota no koncentrācijas atkarīga QTc intervāla saīsināšanās, maksimālais saīsinājums bija -10,2 ms (90 % TI: -12,24, -8,16) pēc supratherapeitiskas devas lietošanas (rilzabrutiniba un 100 mg ritonavīra kombinācija)]. Saīsinājums bija mazāks [-7,3 ms (90 % TI: -9,33, -5,19)], lietojot rilzabrutinibu pa 400 mg divas reizes dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Rilzabrutiniba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar primāru persistējošu vai hronisku imūnu trombocitopēniju (ITP) tika vērtēta 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā (DM), placebo kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā, kas ietvēra 24 nedēļas ilgu maskētu terapiju, kam sekoja atklāts 28 nedēļu periods un ilgstošs pagarinājuma periods, kuru abu laikā visi pacienti saņēma rilzabrutinibu (pētījums LUNA 3). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem nebija noturīga atbildes reakcija ne pret intravenozi lietojamu imūnglobulīnu (i.v.Ig/anti-D), ne kortikosteroīdu (KS) vai arī viņiem bija dokumentēta nepanesība vai nepietiekama atbildes reakcija pret jebkuru atbilstošu standarta ITP terapijas kursu.

Pacienti attiecībā 2:1 tika nejaušināti iedalīti rilzabrutiniba vai placebo lietošanai, un randomizācija tika stratificēta atbilstoši tam, vai iepriekš ir veikta splenektomija, un trombocitopēnijas smaguma pakāpei.

Bija atļauta vienlaicīga ITP ārstēšanai izmantot zāļu [perorālo KS un/vai trombopoetīna receptoru agonistu (TPO-RA)] lietošana stabilās devās vismaz 2 nedēļas pirms pētījuma sākuma un visu DM periodu. Bija atļauta glābšanas terapijaslietošana.

DM terapiju līdz 24. nedēļai pirms pārejas uz atklāto periodu varēja turpināt tikai pacienti, kuriem pirmajās 12 DM perioda nedēļās bija atbildes reakcija. Tie, kuriem nebija atbildes reakcijas, varēja pāriet uz atklāto periodu 13. nedēļā vai pārtraukt dalību pētījumā. Pēc atklātā perioda noslēguma piemērotie pacienti varēja turpināt dalību ilgstošā pagarinājuma periodā.

Pētījumā LUNA 3 randomizēti un ārstēti tika 202 pacienti, 133 rilzabrutiniba grupā un 69 placebo grupā. Pētījuma sākumā vecuma mediāna bija 47 gadi (diapazons no 18 līdz 80 gadiem), 62,9 % bija sievietes, 61,9 % bija baltās rases pārstāvji un 31,7 % bija aziāti. No 202 pacientiem 15,8 % (rilzabrutiniba grupā) un 21,7 % (placebo grupā) bija 65 gadus veci un vecāki, bet 4,5 % (rilzabrutiniba grupā) un 4,3 % (placebo grupā) bija 75 gadus veci un vecāki.

Pētījuma sākumā lielākajai daļai (92,6 %) pacientu bija hroniska ITP, laika mediāna kopš ITP diagnozes noteikšanas bija 7,69 gadi (diapazons no 0,3 līdz 52,2 gadiem) un 27,7 % bija veikta splenektomija. Trombocītu skaita mediāna bija 15 300/μl, gandrīz pusei (48 %) pacientu tā bija mazāka par 15 000/μl. 24 (11,9 %) pacienti iepriekš bija saņēmuši tikai vienu terapiju un 178 (88,1 %) pacienti iepriekš bija saņēmuši ≥ 2 terapijas. Iepriekš veikto terapiju, ieskaitot splenektomiju, skaita mediāna bija 4 (diapazons no 1 līdz 15). Iepriekš ITP ārstēšanai lietotie līdzekļi bija dažādi, visbiežāk iepriekš bija lietoti KS (95,5 %), TPO-RA (68,8 %), i.v.Ig vai anti-D imūnglobulīni (55,4 %) un anti-CD20 monoklonāla antivielu/rituksimabs (35,1 %). Turklāt pētījuma sākumā 65,8 % pacientu saņēma gan KS, gan TPO-RA. Raksturojums pētījuma sākumā abās grupās kopumā bija līdzīgs.

DM periodā iedarbības ilguma mediāna bija 98 dienas (diapazons no 22 līdz 182 dienām) un 84 dienas (diapazons no 17 līdz 173 dienām) attiecīgi rilzabrutiniba grupā un placebo grupā. Terapijas iedarbības kumulatīvais ilgums bija 44,3 dalībniekgadi rilzabrutiniba grupā un 17,9 dalībniekgadi placebo grupā. Visi ar rilzabrutinibu ārstētie pacienti saņēma 400 mg divas reizes dienā. Turklāt 39,8 % pacientu saņēma rilzabrutinibu bez KS vai TPO-RA, 25,6 % saņēma rilzabrutinibu un KS, 18,8 % saņēma rilzabrutinibu un TPO-RA, un 15,8 % saņēma rilzabrutinibu un gan KS, gan TPO-RA.

DM perioda pirmajās 12 nedēļās 85 (63,9 %) pacientiem rilzabrutiniba grupā un 22 (31,9 %) pacientiem placebo grupā tika panākta trombocītu skaita atbildes reakcija ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vai no $30\,000/\mu\text{l}$ līdz $< 50\,000/\mu\text{l}$ un divkārtšojies salīdzinājumā ar skaitu pētījuma sākumā). Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija DM perioda laikā, laika līdz trombocītu atbildes reakcijai mediāna bija 15 un 50 dienas attiecīgi rilzabrutiniba grupā un placebo grupā. Pacienti, kuriem tika panākta trombocītu skaita atbildes reakcija līdz 13. nedēļai, bija piemēroti dalības turpināšanai DM periodā. Dalību DM periodā tādēļ, ka netika sasniegti iepriekš definētie trombocītu atbildes reakcijas kritēriji un/vai nebija atbildes reakcijas pētnieka skatījumā, pārtrauca 55 pacienti (41,4 %) rilzabrutiniba grupā un 55 pacienti (79,7 %) placebo grupā. Šos indivīdus primārā mērķa kritērija analīzē iekļāva kā pacientus ar nesekmīgu terapiju.

Pētījuma LUNA 3 primārais mērķa kritērijs bija noturīga trombocītu atbildes reakcija. Noturīga trombocītu atbildes reakcija bija vienu reizi nedēļā noteiktais trombocītu skaits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vismaz astoņās no 24 nedēļu DM perioda pēdējām 12 nedēļām bez glābšanas terapijas lietošanas. Noturīgu atbildes reakciju sasniegušo pacientu īpatsvars DM periodā rilzabrutiniba grupā bija nozīmīgi lielāks (23,3 %) salīdzinājumā ar placebo grupu (0 %) (pētījuma iznākumus skatīt 3. tabulā). Procentuālā daļa pacientu ar noturīgu trombocītu atbildes reakciju starp pacientiem, kuri saņēma rilzabrutinibu kopā ar KS un/vai TPO-AR, bija skaitliski lielāka (27,5 %) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja rilzabrutinibu monoterapijā (17 %).

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija trombocītu atbildes reakcijas noturība, klīniskās atbildes reakcijas sākums, glābšanas terapijas lietošana un pacienta ziņotais iznākums attiecībā uz asiņošanu (pētījuma iznākumus skatīt 3. tabulā).

3. tabula. Pētījuma LUNA 3 iznākumi 24 nedēļu DM periodā – pieaugušo ITT populācija

Pētījuma iznākumi	Statistika	Rilzabrutinibs 400 mg divas reizes dienā (N=133)	Placebo (N=69)
Noturīga trombocītu atbildes reakcija¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % TI	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Riska atšķirība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	23,1 (15,95, 30,31)	
	p vērtība < 0,0001		
Nedēļu ar trombocītu atbildes reakciju skaits			
≥ 50 000/μl vai no 30 000/μl līdz < 50 000/μl ²	LS ⁴ vidējā vērtība (SK)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS vidējo vērtību atšķirība (SK) salīdzinājumā ar placebo	6,46 (0,782)	
	95 % TI	4,923, 7,990	
	p vērtība < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	LS vidējā vērtība (SK)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS vidējo vērtību atšķirība (SK) salīdzinājumā ar placebo	6,31 (0,776)	
	95 % TI	4,787, 7,831	
	p vērtība < 0,0001		
Laiks līdz pirmajai trombocītu atbildes reakcijai²	Dienu līdz pirmajai trombocītu atbildes reakcijai skaits mediāna (95 % TI)	36 (22, 44)	NS ⁵
	Riska attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	p vērtība < 0,0001		
Nepieciešama glābšanas terapija	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Dienu līdz glābšanas terapijas pirmajai lietošanas reizei skaits mediāna (95 % TI)	NS ⁵	56 (36, NS ⁵)
	Riska attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	p vērtība = 0,0007		

IBLS indeksa vērtības izmaiņas⁶ no pētījuma sākuma līdz 25. nedēļai	LS vidējā vērtība (SK)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS vidējo vērtību atšķirība (SK) salīdzinājumā ar placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % TI	-0,1358, -0,0373	
	p vērtība = 0,0006		

¹ Definēts kā tādu dalībnieku īpatsvars, kuri spēja sasniegt trombocītu skaitu $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ $\geq$ divās trešdaļās no vismaz 8 vienu reizi nedēļā plānotām trombocītu analīzēm ar pieejamiem rezultātiem 24 nedēļu maskētā terapijas perioda pēdējo 12 nedēļu laikā bez glābšanas terapijas lietošanas, ar nosacījumu, ka vismaz divās vienu reizi nedēļā plānotajās trombocītu analīzēs ar pieejamu rezultātu trombocītu skaits ir $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 24 nedēļu maskētā terapijas perioda pēdējo 6 nedēļu laikā.

² Trombocītu skaits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vai no $30\,000/\mu\text{l}$ līdz $<50\,000/\mu\text{l}$ un vismaz divkārtšojies no pētījuma sākuma bez glābšanas terapijas lietošanas.

³ Trombocītu skaits $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ un vismaz divkārtšojies no pētījuma sākuma bez glābšanas terapijas lietošanas.

⁴ LS: mazākie kvadrāti (*Least Square*).

⁵ NS: nav sasniegts.

⁶ ITP asiņošanas skala (*ITP Bleeding Scale*; IBLS) ir asiņošanas novērtēšanas anketa, kuras indeksa vērtība ir diapazonā no 0 līdz 2, augstākas indeksa vērtības liecina par biežāku apjomīgu asiņošanu; dažādu anatomisko vietu vidējā vērtība.

Pēc DM perioda 180 pacienti uzsāka dalību atklātajā periodā (115 pacienti no rilzabrutiniba grupas un 65 pacienti no placebo grupas DM periodā), un terapijas iedarbības kumulatīvais ilgums bija 75,6 dalībniekgadi. No šiem 180 pacientiem 115 pacienti pabeidza 28 nedēļu atklāto periodu.

Atklātajā periodā 14/65 (21,5 %) pacientu no placebo grupas sasniedza noturīgu atbildes reakciju pēc pakļaušanas rilzabrutiniba iedarbībai, un 10/84 (11,9 %) pacienti rilzabrutiniba grupā sasniedza noturīgu atbildes reakciju, neraugoties uz to, ka DM periodā noturīga atbildes reakcija netika sasniegta.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus rilzabrutinibam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ITP gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tika aprēķināts, ka ITP populācijā vidējā $C_{\max}$ (%CV) un AUC_{24h} (%CV) līdzsvara koncentrācijā ir attiecīgi 150 ng/ml (56 %) un 1540 ng.h/ml (57,5 %). Uzkrāšanās rādītājs, par ko liecina maksimālās koncentrācijas mediānas izmaiņu kārta, bija 1,3 reizes pēc 400 mg devas lietošanas divas reizes dienā. Devu diapazonā no 300 mg līdz 600 mg rilzabrutiniba iedarbības pastiprināšanās ir aptuveni proporcionāla devai.

Uzsūkšanās

Rilzabrutiniba absolūtā biopieejamība bija 4,73 %. Laika mediāna līdz maksimālās rilzabrutiniba koncentrācijas plazmā sasniegšanai ($T_{\max}$) bija 0,5-2,5 stundas.

Uztura ietekme

Klīniski nozīmīgas rilzabrutiniba AUC vai $C_{\max}$ atšķirības pēc vienas 400 mg tabletes lietošanas kopā ar treknu, kalorijām bagātu maltīti salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā netika novērotas. Rezultātā $T_{\max}$ bija par 1,5 stundām ilgāks.

Izkliede

Izkliedes tilpums terminālajā fāzē (V_z) pēc intravenozas ievadīšanas ir 149 l. *In vitro* ar plazmas proteīniem saistās 97,5 % rilzabrutiniba, galvenokārt ar cilvēka seruma albumīnu, un attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,786.

Biotransformācija

Rilzabrutinibu metabolizē galvenokārt CYP3A enzīmi.

Eliminācija/ekskrēcija

Rilzabrutinibs tiek strauji izvadīts no plazmas, $t_{1/2}$ ir aptuveni no 3 līdz 4 stundām. Pēc vienas 400 mg ar ^{14}C iezīmēta rilzabrutiniba devas lietošanas radioaktivitāte izdalījās galvenokārt fecēs (~86 %) un mazākā mērā urīnā (~5 %) un žultī (~6 %). Aptuveni 0,03 % rilzabrutiniba izdalās ar urīnu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz FK analīzi, dzimums, ķermeņa masa (diapazonā no 36 kg līdz 140 kg), rase/etniskā izcelsme un vecums (diapazonā no 12 līdz 80 gadiem) būtiski neietekmēja rilzabrutiniba FK. Rilzabrutiniba FK ķīniešu un japāņu populācijās ir līdzīga kā baltās rases populācijā.

Aknu darbības traucējumi

Rilzabrutiniba iedarbība palielinājās aptuveni 1,5 reizes viegļu aknu darbības traucējumu gadījumā (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un aptuveni 4,5 reizes vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Rilzabrutinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Rilzabrutiniba klīniskajos pētījumos piedalījās pacienti ar viegliem (60-90 ml/min) vai vidēji smagiem (30-60 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmē rilzabrutiniba iedarbību.

Transportproteīnu inhibīcija

In vitro tika pierādīts, ka rilzabrutinibs ir P-gp substrāts un mazākā mērā, iespējams, BCRP substrāts. Rilzabrutinibs nebija OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 vai BSEP substrāts. *In vitro* rilzabrutinibam piemita spēja inhibēt P-gp, OATP1B1, OATP1B3 un BSEP. Tomēr PBPK modelēšana liecina, ka rilzabrutinibam nepiemīt nozīmīga ietekme uz P-gp, BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 substrātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Iedarbība plazmā un BTK aizņemšana

Rilzabrutiniba sistēmiskā iedarbība ir īslaicīga, bet iedarbība uz mērķi ir ilgstoša, jo tas lēni atdalās no BTK. Terapeitiskās devās veseliem dalībniekiem 24 stundu laikā tika novērota noturīga BTK aizņemšana perifēro asiņu mononukleārajās šūnās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Sešu mēnešu atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumā žurkām tika konstatēts, ka mērķa orgāni ir barības vads (asiņošana), divpadsmitpirkstu zarna (asiņošana), kuņģis (asiņošana), galvas smadzenes (iekaisums; neitrofilisks iekaisums), dzemde (palielināta, piometra), dzemdes kakls (palielināta dzemde), maksts (palielināta dzemde) un olnīcas (palielināta dzemde). Līmenis bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (*no-observed-adverse-effect-level*; NOAEL) bija 150 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 4,5 reizes) tēviņiem un 50 mg/kg dienā (AUC iedarbības

robežvērtība pārsniegta 3,7 reizes) mātītēm. Četrus nedēļu atlabšanas perioda beigās netika novērotas ar rilzabrutinibu saistītas izmaiņas, izņemot izmaiņas galvas smadzenēs. Netika iegūti pierādījumi par neirodeģenerāciju vai celulārām izmaiņām galvas smadzenēs.

Deviņu mēnešu atkārtotu devu pētījumā ar suņiem tika konstatēts, ka mērķa orgāni ir kuņģis (palielināts intraepitēliālo limfocītu skaits ar gļotādas atrofiju) un aknas (pigments Kupfera šūnās, Kupfera šūnu hipertrofija un paaugstināts ALAT un ASAT līmenis). Šajā pētījumā tika uzskatīts, ka NOAEL ir 30 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 0,4-0,5 reizes). Četrus nedēļu atlabšanas perioda noslēgumā izmaiņas aknās un kuņģī bija izzudušas, izņemot pigmentu Kupfera šūnās.

Kancerogēze/genotoksicitāte

Rilzabrutinibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā, kā arī nebija klastogēns *in vitro* cilvēka perifēro asiņu limfocītu hromosomu aberāciju testā un nebija klastogēns *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā.

Rilzabrutinibs nebija kancerogēns 6 mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm.

Divu gadu kancerogēzes pētījumā ar žurkām, lietojot 100 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 2,4 reizes), tēviņiem tika konstatētas ar rilzabrutinibu saistītas vairogdziedzeru adenomas un karcinomas. Tika uzskatīts, ka deva bez kancerogēnas ietekmes ir 30 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 0,64 reizes) tēviņiem un 5 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 0,13 reizes) mātītēm. Transkriptomiskā analīze liecina, ka žurkām vairogdziedzeru audzēji rodas no rilzabrutiniba mediētām pēkšņām vairogdziedzeru hormonu sintēzes izmaiņām. Tika konstatēts, ka šī negenotoksiskā ietekme ir specifiska žurkām un šis mehānisms nav uzskatāms par būtisku cilvēkiem, tādēļ tiek uzskatīts, ka vairogdziedzeru audzēju iespējamība cilvēkiem ir maza. Šajā pētījumā mezentērija limfmezglos ir novērota neneoplastiska eritrocitoze.

Toksiska ietekme uz attīstību un reproduktivitāti

Kombinētā žurku tēviņu un mātīšu fertilitātes pētījumā nevienam reproduktīvās funkcijas rādītājam netika novērota ar rilzabrutinibu saistīta ietekme. Tika uzskatīts, ka NOAEL attiecībā uz fertilitāti, reproduktīvo funkciju un agrīno embrija attīstību ir 300 mg/kg dienā (HED 48 mg/kg dienā), kas ir lielākā novērtētā deva.

Specifiskos embrioefālās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem netika novērotas ar rilzabrutinibu saistītas augļa attīstības un augļa ārējās, viscerālas vai skeleta anomālijas. NOAEL attiecībā uz embriofetālo attīstību bija 300 un 100 mg/kg dienā attiecīgi žurkām un trušiem, un tās bija vislielākās devas, kuru lietošana tika vērtēta. Iedarbības koeficients (AUC) pie embriofetāla NOAEL, salīdzinot ar klīnisko iedarbību cilvēkam, lietojot 400 mg divas reizes dienā, bija 11,1 žurkām un 4,5 trušiem. Pēc tādu pašu vislielāko devu lietošanas ir novērotas skeleta izmaiņas, kuru nozīme nav zināma. Izmaiņas izpaudās kā krūškurvja un lumbālo skriemeļu skaita novirzes (žurkām un trušiem) un lieko ribu pāru sastopamības palielināšanās (žurkām). Šādas izmaiņas netika novērotas žurkām un trušiem pēc attiecīgi 150 un 30 mg/kg dienas devu lietošanas (kas attiecīgi 11,9 un 0,24 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg divas reizes dienā). Pētnieciskā embriofetālu ietekmi izraisošo devu diapazona noteikšanas pētījumā ar žurkām, lietojot 500 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 21,8 reizes), novēroja palielinātu pēcimplantācijas bojāejas gadījumu biežumu un agrīnas rezorbcijas gadījumu sastopamību, kā arī samazinātu augļa masu. Ārējās, viscerālas un skeleta izmaiņas auglim novēroja, lietojot 500 mg/kg dienā. Lietojot ≤ 150 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 10 reizes), anomālijas netika konstatētas. Pētnieciskā embriofetālu ietekmi izraisošo devu diapazona noteikšanas pētījumā ar trušiem nedaudz palielinātu agrīnas rezorbcijas gadījumu sastopamību novēroja, lietojot 150 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 5,6 reizes). Viscerālas izmaiņas augļiem novēroja, lietojot 150 mg/kg dienā (AUC iedarbības robežvērtība pārsniegta 5,6 reizes).

Pētījumā par toksisku ietekmi uz pre-/postnatālo attīstību, pētot iekšķīgi lietota rilzabrutiniba ietekmi, tika uzskatīts, ka mātītēm (F0) sistēmiskās toksicitātes NOAEL ir 50 mg/kg dienā (HED 8,1 mg/kg

dienā). Tika uzskatīts, ka NOAEL attiecībā uz F1 neonatālo toksicitāti/toksisko ietekmi uz attīstību ir 150 mg/kg dienā (HED 24,2 mg/kg dienā), un NOAEL vērtības attiecībā uz F1 sistēmisko toksicitāti vecākiem, F1 reproduktīvo toksicitāti un F2 embrionālo toksicitāti ir 300 mg/kg dienā (HED 48 mg/kg dienā).

Citi toksicitātes pētījumi

In vitro 3T3 neitrālas sarkanās krāsvielas saistīšanas fototoksicitātes testā rilzabrutinibam netika konstatēta fototoksicitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (E 460(i))
Krospovidons (A tips) (E 1202)
Nātrija stearilfumarāts

Apvalks

Polivinilspirts (E 1203)
Makrogols (E 1521)
Titāna dioksīds (E 171)
Talks (E 553b)
Saulrieta dzeltenais FCF (E 110)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balts, necaurspīdīgs polivinilhlorīda (PVH)/polihlortrifluoretilēna (PHTFE)-alumīnija blisteris ar 28 apvalkotām tabletēm kartona futrālī ar saules/mēness simboliem.

Iepakojuma lielumi:

Vienā blistera futrālī ir 28 apvalkotās tabletes.

Katrā iepakojumā ir

- 28 apvalkotās tabletes
- 56 apvalkotās tabletes (2 blisteru futrāļi pa 28 tabletēm)
- 196 apvalkotās tabletes (7 blisteru futrāļi pa 28 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā WAYRILZ ir pieejams tirgū, visiem pacientiem, kuri varētu lietot WAYRILZ, būtu pieejams/tiktu izsniegts šāds izglītojošais materiāls:

- pacienta kartīte (ievietota katrā iepakojumā, kopā ar lietošanas instrukciju).

1. Pacienta izglītojošais materiāls:

1.1. Pacienta kartīte:

Pacienta kartīte ir saskaņota ar zāļu marķējumu un ietver šādus galvenos elementus:

- Grūtniecēm rilzabrutiniba lietošana nav atļauta.

- Apraksts, kā mazināt iespējamo iedarbības risku, pamatojoties uz tālākminēto.
 - Pirms rilzabrutiniba terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.
 - Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu rilzabrutiniba terapijas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode.
 - Rilzabrutinibs var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ jālieto nehormonāla kontracepcijas metode vai dzimumpartnerim vīrietim jāizmanto barjermetode.
 - Ja rilzabrutiniba terapijas laikā ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties jāsazinās ar savu ārstējošo ārstu.
- Rilzabrutinibu parakstījušā ārsta kontaktinformācija.
- Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē, ka ar savu veselības aprūpes speciālistu jākonsultējas par kontracepciju rilzabrutiniba lietošanas laikā.

Paciente jāinformē, ka lietošanas instrukcijā ir papildinformācija par rilzabrutiniba drošumu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (ar *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

WAYRILZ 400 mg apvalkotās tabletes
rilzabrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg rilzabrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu FCF (E 110).

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1974/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/25/1974/002 56 apvalkotās tabletes
EU/1/25/1974/003 196 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

WAYRILZ 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

ARĒJAIS FUTRĀLIS (bez *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

WAYRILZ 400 mg apvalkotās tabletes
rilzabrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg rilzabrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu FCF (E 110).

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

1. Nospiediet un turiet šeit
2. Izvelciet blisteri

Norādījumi par atvēršanu:

[Attēls ar norādījumiem par atvēršanu]

Nospiediet un turiet nospiešanas pogu (1), vienlaikus izvelkot blisteri (2).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

WAYRILZ 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

WAYRILZ 400 mg apvalkotās tabletes
rilzabrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Lietojiet vienu tableti iekšķīgi divas reizes dienā

Diena

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

Saules/mēness simbols

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pacienta kartīte

Nozīmīga informācija par drošumu sievietēm, kuras lieto WAYRILZ (rilzabrutinibu)

Ārstējošā ārsta vārds un uzvārds: _____

Ārstējošā ārsta tālruņa numurs: _____

Grūtniecība

- Grūtniecības laikā šo zāļu lietošana nav atļauta. Ja rilzabrutiniba terapijas laikā ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties jāsazinās ar savu ārstējošo ārstu.
- Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.
- Konsultējieties ar savu ārstu, ja pirms šo zāļu lietošanas Jums ir iestājusies grūtniecība vai šķiet, ka tā ir iestājusies, kā arī ja plānojat grūtniecību.

Kontracepcija

- Nav zināms, vai rilzabrutinibs ietekmē hormonālās kontracepcijas efektivitāti.
- Šo zāļu lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc šo zāļu lietošanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos laikā, kad ārstējaties ar šīm zālēm.
- Informējiet ārstu, ja lietojat hormonālo kontracepciju.

Papildu informāciju par rilzabrutiniba lietošanu skatīt lietošanas instrukcijā.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

WAYRILZ 400 mg apvalkotās tabletes *rilzabrutinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir WAYRILZ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms WAYRILZ lietošanas
3. Kā lietot WAYRILZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt WAYRILZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir WAYRILZ un kādam nolūkam to lieto

WAYRILZ satur aktīvo vielu rilzabrutinibu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par Brutona tirozīnkināzes inhibitoriem.

WAYRILZ lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir imūnā trombocitopēnija (ITP), kad iepriekšējā ITP ārstēšana nav bijusi pietiekami efektīva. ITP ir autoimūna slimība, kuras gadījumā organisma imūnsistēma uzbrūk asinīs esošajiem trombocītiem un iznīcina tos, izraisa nogurumu un paaugstina asiņošanas risku.

WAYRILZ aktīvā viela rilzabrutinibs darbojas, bloķējot Brutona tirozīnkināzi - olbaltumvielu organismā, kam ir nozīme imūnsistēmas (organisma aizsargspēju) darbībā. Bloķējot šo olbaltumvielu, WAYRILZ var samazināt trombocītu sabrukšanu un veicināt veselo trombocītu skaita palielināšanos organismā. Tas palīdz sazināt asiņošanas risku.

2. Kas Jums jāzina pirms WAYRILZ lietošanas

Nelietojiet WAYRILZ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rilzabrutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Informējiet ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir infekcija vai Jūs bieži inficējaties;
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir sirds slimība, kas pazīstama kā iedzimta īsa QT intervāla sindroms vai šāds sindroms ir ģimenes anamnēzē. Rilzabrutiniba lietošana var pastiprināt šīs slimības izpausmes.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem līdz 18 gadu vecumam. Šo zāļu drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un WAYRILZ

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo rilzabrutinibs var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu, īpaši tad, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, bet ne tikai. Arī dažas citas zāles var ietekmēt rilzabrutinibs iedarbību.

- Zāles, kas var paaugstināt rilzabrutiniba koncentrāciju asinīs un tādējādi pastiprināt blakusparādības
 - Ritonavīrs, itakonazols un flukonazols (lieto pret vīrusu un sēnīšu infekcijām);
 - klaritromicīns un eritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - verapamils un diltiazems (lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Zāles, kas var pazemināt rilzabrutiniba koncentrāciju asinīs un tādējādi samazināt efektivitāti
 - Rifampicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - karbamazepīns un fenitoīns (pretkrampju līdzeklis un garstāvokli stabilizējošs līdzeklis);
 - protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols, esomeprazols, lansoprazols un pantoprazols (lieto skābes atvīlņa un grēmu ārstēšanai);
 - ja ir nepieciešama ārstēšana ar kuņģa skābes ietekmi mazinošu līdzekli, apsveriet H₂ receptoru bloķējošo zāļu, piemēram, famotidīna, cimetidīna vai antacīdu lietošanu (tos lieto skābes atvīlņa ārstēšanai). Lietojiet rilzabrutinību vismaz 2 stundas pirms šo zāļu lietošanas.
- Zāles, kuru koncentrāciju rilzabrutinibs var paaugstināt, tādējādi pastiprinot to blakusparādības. Lietojot šīs zāles kopā ar rilzabrutinību, jāievēro piesardzība:
 - midazolāms (lieto krampju (lēkmju) vai epilepsijas ārstēšanai);
 - ciklosporīns un takrolīms (lieto imūnreakciju mazināšanai un orgāna atgrūšanas novēršanai);
 - digoksīns (lieto patoloģiska sirdsdarbības ritma vai traucējumu ārstēšanai).
- Zāles, kuru efektivitāte, lietojot kopā ar rilzabrutinību, var būt mazāka
 - Hormonālā kontracepcija. Nav zināms, vai rilzabrutinibs ietekmē hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Jāapsver citu vai papildu kontracepcijas līdzekļu lietošana.

WAYRILZ kopā ar uzturu

Nelietojiet šīs zāles kopā ar greipfrūtiem, karambolu un šos augļus saturošiem produktiem, kā arī Seviljas (rūgtajiem) apelsīniem, jo tie var palielināt šo zāļu daudzumu asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Informācijas par šo zāļu drošumu cilvēka grūtniecības laikā nav. Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas jāveic grūtniecības tests. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles nav atļauts lietot grūtniecības laikā un sievietēm, kuras var dzemdēt bērnus un nelieto kontracepciju. Ja ārstēšanas laikā ar rilzabrutinību iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar savu ārstējošo ārstu.

Nav zināms, vai rilzabrutinibs ietekmē hormonālās kontracepcijas efektivitāti. Jums šo zāļu lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc šo zāļu lietošanas ir jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās ārstēšanas laikā ar šīm zālēm. Informējiet ārstu, ja lietojat hormonālo kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu; Ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no šīm zālēm mātei, Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jums ir jābaro bērns ar krūti vai jālieto šīs zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc šo zāļu lietošanas jūtat reiboni, Jums jāizvairās no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

WAYRILZ satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

WAYRILZ satur saulrieta dzelteno FCF (E 110)

Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka ir krāsviela, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot WAYRILZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Ieteicamā deva ir 400 mg divas reizes dienā (viena 400 mg tablete divas reizes dienā).

Nemainiet devu un nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, izņemot gadījumus, kad to darīt norāda ārsts vai farmaceits.

Šo zāļu lietošana

- Jūs varat lietot šīs zāles neatkarīgi no uztura. Ja Jums ārstēšanas laikā rodas caureja, slikta dūša vai sāpes vēderā apvidū, šo zāļu lietošana kopā ar uzturu var samazināt šīs blakusparādības.
- Lietojiet tabletes aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Norijiet tabletes veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Negrieziet, nesasmalciniet un nesakodiet tabletes.

Ja esat lietojis WAYRILZ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums var rasties blakusparādības (skatīt 4. punktu).

Ja esat aizmirsis lietot WAYRILZ

- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, tajā pašā dienā un nākamajā dienā atsāciet ierasto lietošanas shēmu.
- Izlaistā deva un nākamā ierastā plānotā deva jālieto ar vairāk nekā 2 stundu starplaiku.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja neesat pārliecināts, kad jālieto nākamā deva, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pārtraucat lietot WAYRILZ

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, izņemot gadījumus, kad to lietošanu pārtraukt liek ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības – retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

- COVID-19. Simptomi ir drudzis, drebuļi, klepus, apgrūtināta elpošana, rīkles iekaisums vai pirmreizējs garšas sajūtas vai ožas zudums;
- plaušu infekcija (pneimonijs). Simptomi ir elpas trūkums, sāpes krūškurvī un klepus ar izmainītas krāsas krēpām.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- bieža šķidra vēdera izeja (caureja);
- deguna un rīkles infekcijas (nazofaringīts);
- slikta dūša;
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- Covid-19;
- locītavu sāpes (artralģija).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (pneimonijs);
- reibonis;
- vemšana;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- klepus;
- ādas izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt WAYRILZ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un futrāļa pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko WAYRILZ satur

- Aktīvā viela ir rilzabrutinibs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg rilzabrutiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E 460(i)), krospovidons (A tips) (E 1202), nātrijs stearilfumarāts.
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts (E 1203), makrogols (E 1521), titāna dioksīds (E 171), talka (E 553b), saulrieta dzeltenais FCF (E 110) (skatīt 2. punktu, WAYRILZ satur saulrieta dzeltēno FCF (E110)).

WAYRILZ ārējais izskats un iepakojuma saturs

WAYRILZ ir oranža kapsulas formas apvalkotā tablete ar izmēru 16,6 x 8,1 mm un apzīmējumu “P” vienā pusē un “400” otrā pusē.

WAYRILZ tiek piegādāts kartona futrālī ievietotā blisterī ar 28 apvalkotām tabletēm. Uz katra blistera ir saules/mēness simboli, lai atvieglotu Jums devas lietošanu pareizā laikā — ar sauli ir apzīmēta rīta deva, un ar mēnesi ir apzīmēta vakara deva. Blisteros ar saules simbolu un blisteros ar mēness simbolu ir vienas un tās pašas zāles.

Katrā kastītē ir 28 apvalkotās tabletes 1 futrālī, 56 apvalkotās tabletes 2 futrāļos vai 196 apvalkotās tabletes 7 futrāļos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.