

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

WAYRILZ 400 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg rilzabrutinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 0.8 mg ta' sunset yellow FCF (E 110).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola oranġjo, għamla ta' kapsula b'qies ta' 16.6 × 8.1 mm, imnaqqxa b'"P" fuq naħa waħda u "400" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

WAYRILZ huwa indikat għat-trattament ta' tromboċitopenija immuni (ITP, *immune thrombocytopenia*) f'pazjenti adulti li fuqhom trattamenti oħra ma ħadmx (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jibqa' taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' rilzabrutinib hija 400 mg darbtejn kuljum.

L-użu ma' inibituri jew stimulatori ta' CYP3A u sustanzi li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku

L-użu rakkomandat flimkien ma' inibituri jew stimulatori taċ-ċitokrom P450 enzima 3A (CYP3A) u sustanzi li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku huma pprovduti f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.5).

**Tabella 1: L-użu ma' inibituri jew stimulatori ta' CYP3A u sustanzi li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku**

	Prodott mediċinali mogħti fl-istess waqt	L-użu rakkomandat
Inibituri ta' CYP3A	Inibitur qawwi u moderat ta' CYP3A	Evita l-ġhoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A. Jekk dawn l-inibituri se jintużaw għall-żmien qasir (bħal antiinfettivi sa sebat ijiem), waqqaf rilzabrutinib b'mod temporanju.  Evita l-ġhoti tal-grejpfrut tad-damażonju u prodotti li fihom dan il-frott, u tal-laring tal-bakkaljaw (Seville) ma' rilzabrutinib, minhabba li dawn huma inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A.
	Inibitur dgħajjef ta' CYP3A	L-ebda aġġustament fid-doża.
Stimulatori ta' CYP3A	Stimulatori qawwjin u moderati ta' CYP3A	Evita l-ġhoti ta' rilzabrutinib ma' stimulatori moderati jew qawwija ta' CYP3A.
	Stimulatur dgħajjef ta' CYP3A	L-ebda aġġustament fid-doża.
Sustanzi li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku	Inibituri tal-pompa tal-proton (PPIs, <i>Proton pump inhibitors</i> )	Evita l-ġhoti ta' rilzabrutinib ma' PPIs.
	Antagonisti tar-riċettur H2 jew antaċidu	Jekk ikun meħtieġ trattament b'sustanza li tnaqqas l-aċtu fl-istonku, ikkunsidra l-użu ta' antagonist tar-riċettur H2 (H2RA) jew antaċidu. Hu rilzabrutinib tal-anqas saġhtejn qabel tiehu l-H2RA jew l-antaċidu.

### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' rilzabrutinib, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr fl-istess jum u jirritornaw għall-iskeda regolari fil-jum ta' wara. Id-doża maqbuża u d-doża regolari skedata li jmiss għandhom jittieħdu aktar minn saġhtejn bogħod minn xulxin. M'għandhomx jittieħdu pilloli żejda sabiex jagħmlu tajjeb għad-doża li tkun tliet.

### Twaqqif

It-trattament b'rilzabrutinib għandu jitwaqqaf wara 12-il ġimgħa ta' terapija b'rilzabrutinib jekk l-għadd tal-plejtlets ma jkunx żdied sa livell suffiċjenti biex jiġi evitat ħruġ ta' demm klinikament sinifikanti.

### Popolazzjoni speċjali

#### *Anzjani*

Ma hija meħtieġa l-ebda modifikazzjoni fid-doża għall-pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma hija meħtieġa l-ebda modifikazzjoni fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Rilzabrutinib ma ġiex studjat fi provi kliniċi f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

### Indeboliment tal-fwied

Ma hija meħtieġa l-ebda modifikazzjoni fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif (Child-Pugh Klassi A) tal-fwied. Rilzabrutinib ma giex studjat fi provi kliniċi f'pazjenti b'indeboliment sever (Child-Pugh Klassi C) tal-fwied. F'pazjenti b'indeboliment moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C) tal-fwied, rilzabrutinib m'għandux jingħata (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rilzabrutinib fi tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena b'ITP ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Rilzabrutinib qiegħed għal użu orali.

Il-pilloli jistgħu jittieħdu f'madwar l-istess hin kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). F'pazjenti li kellhom sintomi gastrointestinali, it-teħid ta' rilzabrutinib mal-ikel jista' jtejjeb it-tollerabilità. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu il-pilloli sħaħ mal-ilma. Sabiex taċċerta ruhek li ngħatajt id-doża sħiħa b'mod korrett, m'għandhekk taqsam, tfarrak jew togħmod il-pilloli.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji (inkluż batteriċi, virali jew fungali) ġew irrappurtati waqt l-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrata b'mod xieraq.

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu effettiv hafna ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qad jiehdu rilzabrutinib (ara sezzjoni 4.6). L-istat tat-tqala tan-nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi verifikat qabel jinbeda t-trattament.

### Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C) tal-fwied, rilzabrutinib m'għandux jingħata (ara sezzjoni 5.2). Bilirubin u transaminases għandhom jiġu evalwati fil-linja bazi u kif indikat b'mod kliniku matul it-trattament b'rilzabrutinib. Għal pazjenti li jiżviluppaw testijiet mhux normali tal-fwied wara rilzabrutinib, kompli immonitorja għal anormalitajiet fit-testijiet tal-fwied kif ukoll għal sinjali u sintomi kliniċi kif indikat b'mod kliniku

### Taqsir tal-QT

Fi provi kliniċi b'pazjenti b'ITP, ma kien hemm l-ebda bidliet ta' sinifikat kliniku fl-intervall QTc. Fi studju dettaljat tal-QT, rilzabrutinib ipproduċa taqsir fl-intervall QTc (ara sezzjoni 5.1). Għalkemm il-mekkanizmu sottostanti u r-rilevanza ta' sigurtà ta' din is-sejba mhumiex magħrufa, it-tobba għandhom jużaw il-kawtela meta jordnaw rilzabrutinib lil pazjenti f'riskju għal iktar taqsir fit-tul ta' hin tal-QTc tagħhom (eż, Sindrom Kongenitali ta' QT Qasir jew pazjenti bi storja ta' dan is-sindrom fil-familja).

## Eċċipjenti

### Sunset yellow FCF

Dan il-prodott mediċinali fih is-sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E 110), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Rilzabrutinib huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A.

### Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib fil-plażma

L-għoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' inibitur moderat jew qawwi ta' CYP3A iżid il-konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib fil-plażma. Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib tista' żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' rilzabrutinib.

### Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (ritonavir) zied is- $C_{max}$  ta' rilzabrutinib b'madwar 5 darbiet aktar u l-AUC bi 8 drabi aktar f'individwi f'saħħithom.

Evita l-għoti flimkien ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A (eż., ritonavir, clarithromycin, itraconazole, erythromycin, fluconazole, verapamil, diltiazem) ma' rilzabrutinib. Jekk dawn l-inibituri se jintużaw għal żmien qasir (bħal antiinfettivi għal sebat ijiem jew anqas), waqqaf rilzabrutinib b'mod temporanju (ara sezzjoni 4.2).

Evita l-għoti tal-grejpfrut, tad-damażonju u prodotti li fihom dan il-frott, u tal-laring tal-bakkaljaw (Seville) flimkien ma' rilzabrutinib, minhabba li dawn huma inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A.

### Inibituri tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein)

Wara l-għoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' inibitur qawwi ta' P-gp (quinidine), giet osservata żieda moderata fl-esponiment għal rilzabrutinib, meqjusa li mhijiex ta' sinifikat kliniku, ta' 12.7% għall-AUC, meta mqabbla ma' rilzabrutinib waħdu.

### Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib fil-plażma

L-għoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' stimulatori moderati jew qawwija ta' CYP3A jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib fil-plażma. L-għoti flimkien ma' PPI inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib fil-plażma. Konċentrazzjonijiet imnaqsa ta' rilzabrutinib fil-plażma jistgħu jnaqqasu l-effikaċja ta' rilzabrutinib.

### Stimulaturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' stimulator qawwi ta' CYP3A (rifampicin) naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' rilzabrutinib b' madwar 80% f'individwi f'saħħithom.

Evita l-għoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' stimulatori moderati jew qawwija ta' CYP3A (eż., carbamazepine, rifampicin, phenytoin) (ara sezzjoni 4.2.)

### Sustanzi li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku

Is-solubilità ta' rilzabrutinib tonqos ma' zieda fil-pH. L-għoti flimkien ma' PPI (esomeprazole) naqqas l-AUC ta' rilzabrutinib b'51% f'individwi f'saħħithom. L-għoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' H2RA (famotidine) naqqas l-AUC ta' rilzabrutinib b'madwar 36% u ma kienet osservata l-ebda bidla sinifikanti fl-esponiment għal rilzabrutinib jekk rilzabrutinib ingħata tal-anqas sagħtejn qabel famotidine.

Evita l-għoti ta' rilzabrutinib flimkien ma' PPIs. Jekk ikun meħtieġ trattament b'sustanza li tnaqqas l-actu fl-istonku, ikkunsidra l-użu ta' H2RA. Rilzabrutinib għandu jingħata tal-anqas sagħtejn qabel tieħu xi H2RA (ara sezzjoni 4.2). L-effett li tgholli l-pH tal-istonku bl-antaċidi fuq il-farmakokinetika ta' rilzabrutinib ma ġiex studjat u jista' jkun jixbah dak li deher b'famotidine (H2RA). Għalhekk, huwa rrakkomandat li tieħu rilzabrutinib tal-anqas sagħtejn qabel tieħu l-antaċidu.

### Sustanzi li jista' jkollhom il-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma mibdula b'rilzabrutinib

#### Sustrati ta' CYP3A

*In vitro*, rilzabrutinib huwa kemm inibitur kif ukoll induttur tal-enzima CYP3A4. L-għoti ta' doża waħda ta' 400 mg ta' rilzabrutinib ma' sustrat ta' CYP3A (midazolam) zied l-eponiment għas-sustrat b'1.7 drabi aktar f'individwi f'saħħithom. Meta midazolam ingħata sagħtejn wara d-doża ta' rilzabrutinib kien hemm zieda fl-esponiment għal midazolam ta' madwar 2.2 drabi aktar. L-effett ta' skeda ta' għoti ta' hafna doži ta' rilzabrutinib fuq l-attività ta' CYP3A4 ma ġietx stmata fil-provi kliniċi. Għandha jkun hemm kawtela jekk se tagħti rilzabrutinib flimkien ma' sustrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika stretta (eż. cyclosporin).

#### Sustrati ta' trasportaturi

Rilzabrutinib wera l-possibbiltà li jinibixxi t-trasportaturi P-gp, BCRP, u OATP1B3 *in vitro*. Hemm riskju possibbli ta' interazzjonijiet bejn medicina u oħra, għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta tagħti rilzabrutinib ma' sustrati sensitivi għal P-gp, BCRP, jew OATP1B3 b'firxa terapewtika stretta (eż. digoxin, cyclosporin, tacrolimus) (ara sezzjoni 5.2).

#### Kontraċettivi ormonali

L-effett ta' rilzabrutinib fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-kontraċettivi ormonali mhuwiex magħruf. Għalhekk, nisa fl-eżatt li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv li mhuwiex ormonali jew ieħor addizzjonali li huwa effettiv hafna waqt it-trattament u għal mill-inqas xahar wara t-twaqqif ta' rilzabrutinib (ara sezzjoni 4.6).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna waqt it-trattament b'rilzabrutinib u għal xahar wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjoni 4.5 fir-rigward tal-possibbiltà ta' interazzjoni ma' kontraċettivi ormonali). L-istat tat-tqala ta' nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi vverifikat qabel wieħed jibda t-trattament.

### Tqala

Rilzabrutinib m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa fl-eżatt li jista' jkollhom it-tfal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni. Abbażi ta' studji mhux kliniċi disponibbli fl-annimali, jista' jkun hemm riskju għall-fetu (ara sezzjoni 5.3). Ma hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' rilzabrutinib f'nisa tqal.

### Treddigh

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-preżenza ta' rilzabrutinib jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tal-bniedem, l-effetti fuq il-produzzjoni tal-halib, jew fuq it-tarbija li qed titredda'. Ma jistgħu jinstiltu l-ebda konklużjonijiet dwar jekk rilzabrutinib huwiex ta' periklu jew le għall-użu waqt it-treddigh. Rilzabrutinib għandu jintuża waqt it-treddigh biss jekk il-benefiċċji possibbli għall-omm ikunu aktar mir-riskji possibbli, inkluż dawk għat tarbija li qed titredda'.

### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' rilzabrutinib fuq il-fertilità fil-bniedem. L-effetti ta' rilzabrutinib fuq il-fertilità fin-nisa u l-irġiel ġew studjati fil-frien b'dozi sa 300 mg/kg/jum [Doża Ekwivalenti fil-Bniedem (HED, Human Equivalent Dose) 48 mg/kg/jum]. Studji fl-animali ma jindikaw l-ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Rilzabrutinib jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġie rrapportat sturdament hafif f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu rilzabrutinib u dan għandu jiġi meqjus meta tiġi evalwata l-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu dijarea (34.5%), nawsja (25.4%), uġigh ta' ras (18.3%), uġigh fl-addome (15.8%), COVID-19 (15.5%), nażofaringite (11.6%) u artralġja (11.3%). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li wasslu għat-twaqqif ta' rilzabrutinib, li kull waħda minnhom seħħet f'2 pazjenti (0.7%), kienu dijarea, nawsja, uġigh ta' ras u pulmonite.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Sakemm mhux indikat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi li ġejjin huma bbażati fuq il-284 pazjent ITP esposti għal rilzabrutinib fil-provi kliniċi tal-fażi 1/2 u l-fażi 3 (ara sezzjoni 5.1). It-tul ta' żmien medjan tal-esponiment kien ta' 6.6 xhur (firxa: <1 xahar sa 70.8 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi huma organizzati skont il-klassi tas-sistemi tal-organi (SOC, *system organ class*) primarja għal kull terminu ppreferut f'MedDRA. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza f'kull SOC, u preżentati b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel. Il-frekwenzi huma ddefiniti bhala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari hafna ( $< 1/10000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina miġbura f'tabella**

Klassi tas-sistemi tal-organi MedDRA	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza (Il-gradi kollha)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	COVID-19	Komuni hafna
	Nażofaringite	Komuni hafna
	Pulmonite*	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Nawsja	Komuni hafna

	Ugħigh fl-addome	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	Komuni
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni hafna

\*Minhabba aspergillożi f'2 każijiet

### Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

#### *Infezzjonijiet*

Fost il-pazjenti esposti għal rilzabrutinib, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' infezzjoni kienu COVID-19 (15.5%) u nażofaringite (11.6%). Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u għaddew fi żmien 8 ijiem. Għal dawk li kellhom reazzjoni avversa ta' infezzjoni, iż-żmien medjan għall-bidu tagħha kien 2.9 xhur (firxa: jum 1; 41.7 xhur). Fl-Istudju LUNA-3, fil-perjodu, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, Grad 2 jew oghla seħħ fi 17.3% u 14.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' rilzabrutinib u l-grupp tal-plaċebo, rispettivament. Grad 3 jew oghla seħħ fi 3.8% fil-grupp ta' rilzabrutinib u l-ebda każ fil-grupp tal-plaċebo. Fil-perjodu double-blind tal-Istudju Luna-3, reazzjoni avversa serja ta' grad 3 jew oghla ta' infezzjoni seħħet f'2 (1.5%) pazjenti fil-grupp ta' rilzabrutinib, inkluż każ fatali ta' pulmonite minhabba aspergillożi u COVID-19 u ebda każ fil-grupp ta' plaċebo.

#### *Disturbi gastrointestinali*

Fost il-pazjenti esposti għal rilzabrutinib, l-aktar reazzjonijiet GI avversi komuni kienu dijarea (34.5%), nawsja (25.4%), u ugħigh fl-addome (15.8%). Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet GI kienu ta' Grad 1 u fiequ b'dewmien ta' żmien medjan ta' 19-il jum għal nawsja, 12-il jum għal ugħigh addominali, u madwar 7 ijiem għal dijarea. Għal dawk li kellhom reazzjoni GI avversa, il-medjan taż-żmien għall-bidu tad-disturbi GI kien ta' 4 ijiem (firxa: jum 1; 12.7 xhur).

#### *Raxx*

Fost il-pazjenti esposti għal rilzabrutinib, raxx (inkluż raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx eritematuż, raxx pruritiku, eritema, eritema nodosum, urtikarja) kienu kollha mhux serji. Kollha kienu ta' Grad 1 jew 2. Għal dawk li kellhom ir-reazzjoni avversa ta' raxx, iż-żmien medjan għall-bidu tiegħu kien 3.4 xhur (firxa: 6 ijiem; 57.7 xhur).

### Popolazzjoni speċjali oħra

#### *Anzjani*

Fost il-pazjenti esposti għal rilzabrutinib (n=284), 51 (17.9%) pazjent kellhom età ta' 65 sena jew aktar. F'dawn il-pazjenti anzjani, 2 pazjenti (3.9%) kellhom reazzjonijiet avversi serji ta' pulmonite. F'pazjenti iżgħar minn 65 sena, 3 pazjenti (1.3%) kellhom reazzjonijiet avversi serji ta' pulmonite u COVID-19.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda antidot għal doża eċċessiva b'rilzabrutinib. F'każ ta' doża eċċessiva, immonitorja lil pazjenti mill-qrib għal kwalunkwe sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u aġti trattament xieraq immedjat għas-sintomi.



## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mhux assenjata, Kodiċi ATC: mhux assenjat

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tyrosine kinase ta' Bruton (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*) hija molekula intracellulari li tagħti s-sinjali taċ-ċellula B u taċ-ċelluli immuni innati. Fiċ-ċelluli B, l-għoti ta' sinjali minn BTK iwassal għal sopravivenza, proliferazzjoni, u maturazzjoni taċ-ċelluli B. F'ċelluli immuni innati, BTK tipparteċipa f'sensiela ta' reazzjonijiet infjammatorji li jinkludu l-għoti ta' sinjali minn riċettur jixbah lil toll, l-għoti ta' sinjali mir-riċettur Fc gamma, u l-attivazzjoni tal-infjammożoma NLRP3.

Rilzabrutinib huwa inibitur, selettiv, kovalenti, reversibbli ta' BTK, bi żmien ta' residenza magħmul għalih f'BTK biex jitnaqqsu l-effetti barra mill-mira. F'ITP, rilzabrutinib iġib l-effett terapewtiku tiegħu permezz ta' hafna bidliet immuni billi jinibixxi l-attivazzjoni taċ-ċelluli B, jinterrompi l-fagoċitożi miġjuba minn FcγR, u possibbilment itejjeb l-infjammazzjoni kronika assoċjata ma' ITP.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### Elettrofizjoloġija Kardijaka

Fl-“Istudju Komplet ta' QT,” l-għoti fl-istess waqt ta' 400 mg rilzabrutinib u l-inibitur ta' CYP3A (ritonavir) wassal għal esponiment ta' 8 darbiet oġhla fil-plażma minn rilzabrutinib waħdu. F'dawn il-kondizzjonijiet, ma kien hemm l-ebda titwil tal-medja tal-intervall QTc b'xi effett rilevanti b'mod kliniku. Fl-istess studju, ġie osservat tqassir tal-intervall QTc li jiddependi mill-koncentrazzjoni bi tqassir massimu ta' -10.2 ms (90% CI: -12.24, -8.16) wara d-doża sopraterapewtika (rilzabrutinib mogħti flimkien ma' ritonavir 100 mg). It-tqassir kien inqas [-7.3 ms (90% CI: -9.33, -5.19)] bid-doża ta' 400 mg rilzabrutinib darbtejn kuljum.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rilzabrutinib f'pazjenti adulti bi tromboċitopenija primarja persistenti jew tromboċitopenija immuni kronika (ITP, *chronic immune thrombocytopenia*) ġiet evalwata fi studju ta' Fazi 3, b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (DB, *double-blind*), ikkontrollat bi placebo, bi grupp parallell, li kien jikkonsisti f'24 ġimgħa ta' trattament fejn hadd ma kien jaf x'sustanza kienet qed tintuża, segwit minn perjodu ta' 28 ġimgħa fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (OL, *open-label*) u perjodu ta' estensjoni fit-tul (LTE, long-term extension) fejn fit-tnejn li huma l-pazjenti rievew rilzabrutinib (Studju LUNA 3). Il-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju ma kellhomx rispons miżmum kemm għall-immunoglobulina minn ġol-vini (IVIg/anti-D) kif ukoll għall-kortikosteroid (CS), jew kellhom intolleranza ddokumentata jew rispons mhux suffiċjenti għal kwalunkwe kors ta' terapija ta' kura standard għal ITP.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju 2:1 għal rilzabrutinib jew placebo u l-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont jekk kienx hemm tneħhija tal-milsa qabel u s-severità tat-tromboċitopenija.

Prodotti mediċinali għal ITP fl-istess waqt [CS mill-halq u/jew agonist tar-riċettur ta' thrombopoietin (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*)] kienu permessi b'doži stabbli minn tal-anqas ġimgħtejn qabel il-bidu tal-istudju u matul il-perjodu DB kollu. Terapija ta' salvataġġ kienet permessa.

Dawk il-pazjenti li rrispondew matul l-ewwel 12-il ġimgħa tal-perjodu DB biss setgħu jkomplu it-trattament DB sa Ġimgħa 24 qabel ma daħlu fil-perjodu OL. Dawk li ma rrispondewx setgħu jidhlu fil-perjodu OL f'Ġimgħa 13 jew jieqfu mill-istudju. Wara t-tlestija tal-perjodu OL, pazjenti eligibbli setgħu jkomplu fil-perjodu LTE.

Fl-Istudju LUNA 3, 202 pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju u ġew trattati, 133 għall-grupp ta' rilzabrutinib u 69 għall-grupp tal-plaċebo. Fil-linja bażi, il-medjan tal-età kien 47 sena (firxa: 18 sa 80 sena), 62.9% kienu nisa, 61.9% kienu Kawkasiċi, u 31.7% Asjatiċi. Mill-202 pazjenti, 15.8% (rilzabrutinib) u 21.7% (plaċebo) kellhom età ta' 65 sena u aktar filwaqt li 4.5% (rilzabrutinib) u 4.3% (plaċebo) kellhom età ta' 75 sena u aktar.

Fil-linja bażi, il-parti l-kbira (92.6%) tal-pazjenti kellhom ITP kronika, bi żmien medjan mid-dijanjosi ta' ITP ta' 7.69 snin (firxa: 0.3, 52.2 sena), u 27.7% kienet tneħhitilhom il-milsa. L-għadd medjan tal-plejtlets kien 15 300/ $\mu$ L, bi kwazi nofs (48%) anqas minn 15 000/ $\mu$ L. Erbgħa u għoxrin (11.9%) pazjent ħadu terapija waħda qabel u 178 (88.1%) pazjent ħadu  $\geq 2$  terapiji qabel. In-numru medjan tat-terapiji mogħtija qabel, inkluż it-tneħhija tal-milsa, kien 4 (firxa: 1 sa 15). Trattamenti preċedenti għal ITP varjaw, bl-aktar terapiji komuni preċedenti jkunu CS (95.5%), TPO-RAs (68.8%), IVIg jew immunoglobulini anti-D (55.4%), u antikorp monoklonali anti-CD20/rituximab (35.1%). Barra dan, fil-linja bażi 65.8% tal-pazjenti rċiew kemm CS kif ukoll TPO-RAs. Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment jixxiebhu fiż-żewġ gruppi.

Matul il-perjodu DB, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-esponiment kien 98 jum (firxa: 22 sa 182) u 84 jum (firxa: 17 sa 173) għall-grupp ta' rilzabrutinib u l-grupp ta' plaċebo, rispettivament. It-tul ta' żmien kumulattiv tal-esponiment għat-trattament kien 44.3 sena għal parteċipant u 17.9 snin għal parteċipant għall grupp ta' rilzabrutinib u l-grupp tal-plaċebo, rispettivament. Il-pazjenti kollha trattati b'rilzabrutinib irċiew 400 mg darbtejn kuljum. Barra dan, 39.8% tal-pazjenti rċiew rilzabrutinib mingħajr CS jew TPO-RA, 25.6% irċiew rilzabrutinib u CS, 18.8% irċiew rilzabrutinib u TPO-RA, u 15.8% irċiew rilzabrutinib u kemm CS kif ukoll TPO-RA.

Matul l-ewwel 12-il ġimgha tal-perjodu DB, 85 (63.9%) pazjent u 22 (31.9%) pazjent fil-grupp ta' rilzabrutinib u l-grupp tal-plaċebo, rispettivament, kisbu rispons għall-għadd tal-plejtlets ( $\geq 50 000/\mu$ L jew bejn 30 000/ $\mu$ L u  $< 50 000/\mu$ L u rdoppja mil-linja bażi). Fost il-pazjenti li rrispondew matul il-perjodu DB, iż-żmien medjan għar-rispons tal-plejtlets kien ta' 15-il jum u 50 jum għall-grupp ta' rilzabrutinib u l-grupp ta' plaċebo, rispettivament. Dawk li kisbu r-rispons għall-għadd tal-plejtlets sa ġimgha 13 kienu eliġibbli biex ikomplu l-perjodu DB. Ħamsa u ħamsin (41.4%) u 55 (79.7%) pazjent fil-gruppi ta' rilzabrutinib u l-plaċebo, rispettivament, waqqfu l-perjodu DB minħabba li ma kisbux kriterji ddefiniti minn qabel ta' rispons tal-plejtlets u/jew nuqqas ta' rispons skont il-fehma tal-investigatur. Dawn l-individwi ġew magħduda bhala falliment tat-trattament fl-analiżi tal-iskop finali primarju.

Fl-Istudju LUNA 3, l-iskop finali primarju kien rispons tal-plejtlets li żamm. Rispons tal-plejtlets li żamm kien il-kisba ta' għadd tal-plejtlets ta'  $\geq 50 000/\mu$ L darba fil-ġimgha għal tal-anqas 8 ġimghat mill-aħħar 12-il ġimgha tal-perjodu DB ta' 24 ġimgha fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons li żamm kien oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' rilzabrutinib (23.3%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (0%) matul il-perjodu DB (ara Tabella 3 u Figura 1 għar-riżultati tal-istudju). Perċentwal oġhla b'mod numeriku ta' pazjenti li rċiew rilzabrutinib flimkien ma' CS u/jew TPO-RA kellhom rispons tal-plejtlets li żamm meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jiehdu monoterapija ta' rilzabrutinib.

L-iskopijiet finali sekondarji l-aktar importanti kienu jinkludu il-persistenza tar-rispons tal-plejtlets, il-bidu tar-rispons kliniku, l-użu ta' terapija ta' slavataġġ u r-riżultati marbuta mal-għeja u l-ħruġ ta' demm irrappurati mill-pazjenti (ara Tabella 3 għar-riżultati tal-istudju).

**Tabella 3: Riżultati tal-istudju LUNA 3 matul il-perjodu DB ta' 24 ġimgha – Popolazzjoni ITT Adulta**

Riżultati tal-istudju	Statistika	Rilzabrutinib 400 mg darbtejn kuljum (N=133)	Plaċebo (N=69)
Rispons tal-plejtlets li żamm <sup>1</sup>	n (%)	31 (23.3)	0 (0)
	95% CI	16.12, 30.49	0.00, 0.00

	Differenza fir-riskju (95% CI) vs placebo	23.1 (15.95, 30.31)	
valur p < 0.0001			
<b>Numru ta' ġimghat bir-rispons tal-plejtlets</b>			
≥ 50 000/μL jew bejn 30 000/μL u < 50 000/μL <sup>2</sup>	Medja ta' LS <sup>4</sup> (SE)	7.18 (0.747)	0.72 (0.350)
	Differenza fil-medja ta' LS (SE) vs placebo	6.46 (0.782)	
	95% CI	4.923, 7.990	
	valur p < 0.0001		
≥ 30 000/μL <sup>3</sup>	Medja ta' LS (SE)	6.95 (0.749)	0.64 (0.337)
	Differenza fil-medja ta' LS (SE) vs placebo	6.31 (0.776)	
	95% CI	4.787, 7.831	
	valur p < 0.0001		
<b>Żmien għall-ewwel rispons tal-plejtlets<sup>2</sup></b>	Numru medjan ta' ġranet għall-ewwel rispons tal-plejtlets (95% CI)	36 (22, 44)	NR <sup>5</sup>
	Proporzjon ta' periklu (95% CI) vs placebo	3.10 (1.948, 4.934)	
	valur p < 0.0001		
<b>Jehtieġu terapija ta' salvataġġ</b>	n (%)	44 (33.1)	40 (58)
	Numru medjan ta' ġranet għall-ewwel użu ta' terapija ta' salvataġġ (95% CI)	NR <sup>5</sup>	56 (36, NR <sup>5</sup> )
	Proporzjon ta' periklu (95% CI) vs placebo	0.48 (0.309, 0.733)	
	valur p = 0.0007		
<b>Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ IBLS<sup>6</sup> f' ġimgha 25</b>	Medja ta' LS (SE)	-0.040 (0.0169)	0.047 (0.0226)
	Differenza fil-medja ta' LS (SE) vs placebo	-0.087 (0.0251)	
	95% CI	-0.1358, -0.0373	
	valur p = 0.0006		

<sup>1</sup> Iddefinit bhala l-proporzjon ta' parteċipanti li kapaċi jiksbu għadd tal-plejtlets ≥ 50 000/μL għal ≥zewġ terzi minn tal-anqas 8 kejl skedat tal-plejtlets darba fil-ġimgha mingħajr falliment matul l-aħħar 12-il ġimgha mill-perjodu ta' 24 ġimgha ta' trattament li la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu x'kien fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ, jekk kemm-il darba tal-anqas 2 kejl skedat tal-plejtlets darba fil-ġimgha mingħajr falliment ikun ≥ 50 000/μL matul l-aħħar 6 ġimghat mill-perjodu ta' 24 ġimgha ta' trattament fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu x'kien.

<sup>2</sup> Għadd tal-plejtlets ≥ 50 000/μL jew bejn 30 000 μL u <50 000/μL u li tal-anqas irdoppja mil-linja bażi fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ.

<sup>3</sup> Għadd tal-plejtlets ≥ 30 000/μL u li tal-anqas irdoppja mil-linja bażi fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ.

<sup>4</sup> LS: Least Square

<sup>5</sup> NR, *Not Reached*: Ma Ntlaħaqx

<sup>6</sup> L-Iskala ta' Hruġ ta' Demm ITP (IBLS, *ITP Bleeding Scale*) hija kwestjonarju ta' stima tal-hruġ ta' demm, b'punteġġi li jvarjaw minn 0 sa 2, b'punteġġi oghla li jindikaw preżenza oghla ta' hruġ ta' demm innutat b'mod ċar; medja fis-siti anatomiċi kollha.

Wara l-perjodu ta' DB, 180 pazjent daħlu fil-perjodu OL (115-il pazjent mill-grupp ta' rilzabrutinib u 65 pazjent mill-grupp ta' plaċebo fil-perjodu DB) b'tul kumlattiv għall-esponiment tat-trattament ta' 75.6 snin ta' trattament ta' parteċipant. Minn dawn il-180 pazjent, 115-il pazjent temmew il-perjodu OL ta' 28 ġimgħa.

Fil-perjodu OL, 14/65 (21.5%) pazjent mill-grupp tal-plaċebo kisbu rispons li żamm wara li ġew esposti għal rilzabrutinib, u 10/84 (11.9%) pazjenti fil-grupp ta' rilzabrutinib kisbu rispons li żamm minkejja li ma kisbux rispons li żamm matul il-perjodu DB.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'rilzabrutinib f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'ITP (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-medja tas- $C_{max}$  (%CV) u tal-AUC<sub>24h</sub> (%CV) fl-istat fiss ġew stmati li kienu 150 ng/mL (56%) u 1 540 ng.siegha/mL (57.5%), rispettivament, għall-popolazzjoni ITP. L-akkumulu, kif rifless mid-drabi ta' bidla fil-medjan tal-konċentrazzjonijiet massimi, kien 1.3 drabi aktar wara l-għoti tad-doża ta' 400 mg darbtejn kuljum. Rilzabrutinib juri żidiet fl-esponiment li huma bejn wieħed u iehor fi proporzjon mad-doża fuq il-firxa ta' doża ta' 300 mg sa 600 mg.

### Assorbiment

Il-biodisponibbiltà orali assoluta ta' rilzabrutinib kienet 4.73%. Il-ħin medjan għall-ogħla konċentrazzjonijiet ta' rilzabrutinib fil-plażma ( $T_{max}$ ) kien 0.5 sa 2.5 sigħat.

### Effett tal-ikel

Ma kienu osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fl-AUC jew is- $C_{max}$  ta' rilzabrutinib wara l-għoti ta' pillola waħda ta' 400 mg ma' ikla b'ammont għoli ta' xaham, u ammont kbir ta' kaloriji meta mqabbel mal-għoti tad-doża f'kundizzjonijiet ta' sawm. B'riżultat ta' dan it- $T_{max}$  ġie mdewwem b'1.5 sigħat.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fil-fażi terminali ( $V_z$ ) wara għoti minn ġol-vini huwa 149 L. L-irbit ta' rilzabrutinib mal-proteini tal-plażma *in vitro* huwa 97.5%, l-aktar marbut mal-albumina tas-serum tal-bniedem, u l-proporzjon tad-demem mal-plażma huwa 0.786.

### Metaboliżmu

Rilzabrutinib jiġi metabolizzat l-aktar bl-enzimi CYP3A.

### Eliminazzjoni/Tneħħija

Rilzabrutinib jitneħħa malajr mill-plażma, b' $t_{1/2}$  ta' madwar 3 sa 4 sigħat. Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 400 mg ta' rilzabrutinib tikkettata b'<sup>14</sup>C, ir-radjuattività kienet imneħħija l-aktar mal-ippurgar (~86%) u f'ammonti anqas fl-awrina (~5%) u l-bila (~6%). Madwar 0.03% ta' rilzabrutinib jitneħħa mhux mibdul fl-awrina.

### Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-analiżi PK ta' popolazzjoni, is-sess tal-persuna, il-piż tal-ġisem (firxa 36-140 kg), ir-razza/etnicità u l-età (firxa minn 12-80 sena) ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat fuq il-PK ta'

rilzabrutinib. Il-PK ta' rilzabrutinib fil-popolazzjonijiet Ċiniżi u Ġappuniżi jixbhu dawk tal-popolazzjoni tal-Kawkasu.

#### Indeboliment tal-Fwied

L-esponiment għal rilzabrutinib żdied b' madwar 1.5 drabi aktar f' indeboliment hafif tal-fwied (Klassi A ta' Child-Pugh) u madwar 4.5 drabi aktar f' indeboliment moderat tal-fwied (Klassi B ta' Child-Pugh). Rilzabrutinib ma għex studjat f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

#### Indeboliment tal-Kliwi

Pazjenti b' indeboliment hafif (60-90 mL/min) jew moderat tal-kliwi (30-60 mL/min) ipparteċipaw fil-provi kliniċi b' rilzabrutinib. Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni tissuggerixxi li indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi ma jaffettwax l-esponiment għal rilzabrutinib.

#### Inibizzjoni tat-Trasportatur

*In vitro* intwera li rilzabrutinib huwa sustrat ta' P-gp, u sa ċertu punt anqas huwa possibbilment sustrat ta' BCRP. Rilzabrutinib ma kienx sustrat għal OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, jew BSEP. *In vitro* rilzabrutinib wera l-possibbiltà li jinibixxi P-gp, OATP1B1, OATP1B3, u BSEP. Madankollu, simulazzjonijiet ta' PBPK jissuggerixxu li rilzabrutinib ma għandu l-ebda effett rilevanti fuq is-sustrat P-gp, BCRP, OATP1B1, u OATP1B3 (ara sezzjoni 4.5).

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

#### Espoiniment fil-plażma u okkupazzjoni ta' BTK

Rilzabrutinib għandu żmien qasir ta' esponiment sistemiku b' azzjoni fit-tul fuq il-mira minhabba d-dissoċjazzjoni bil-mod tiegħu minn ma' BTK. B' doži terapewtiċi f' parteċipanti f' saħħithom, l-okkupazzjoni ta' BTK li nżammet fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem periferali għet osservata fuq perjodu ta' 24 siegħa.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Tossiċità ġenerali

Fl-istudju ta' 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-firien, l-esofagu (emorraġija), id-duodenum (emorraġija), l-istonku (emorraġija), il-moħħ (infjammazzjoni; infjammazzjoni newtrofilika), l-utru (minfuħ, materja fl-utru (pyometra)), iċ-ċerviċi (utru minfuħ), il-vaġina (utru minfuħ), u l-ovarji (utru minfuħ) għew identifikati bħala organi fil-mira. Il-livell li fih ma għie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, *no-observed-adverse-effect-level*) kien 150 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC ta' 4.5 drabi aktar) għall-irgħiel u 50 mg/kg/jum (margini ta' esponiment tal-AUC ta' 3.7 drabi aktar) għan-nisa. Ma kienu osservati l-ebda bidliet b' rabta ma' rilzabrutinib fi tmiem il-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat, bl-eċċezzjoni tal-moħħ. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' newrodiġenerazzjoni jew bidla ċellulari fil-moħħ.

Fi studju minn doži ripetuti ta' 9 xhur fil-klieb, l-istonku (żieda fil-limfoċiti ta' ġol-epitelju b' atrofiya tal-mukuża) u l-fwied (pigment taċ-ċellula Kupffer, ipertrofiya taċ-ċellula Kupffer u żieda fl-ALT u l-AST) għew identifikati bħala organi fil-mira. In-NOAEL ta' dan l-istudju għie meqjus li kien 30 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC ta' 0.4- sa 0.5 drabi aktar). Fi tmiem il-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat, hliet għall-pigment taċ-ċellula Kupffer, is-sejbiet fil-fwied u fl-istonku kienu marru lura għal li kienu qabel.

#### Possibbiltà li jikkaguna kanċer/effett tossiku fuq il-ġeni

Rilzabrutinib ma kienx mutaġeniku f'assaġġ li jreġġa' lura l-ikkaġunar ta' mutazzjonijiet fil-batterji *in vitro* (Ames), ma kkaġunax ħsara strutturali fil-kromosomi f'assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromosomi fil-limfoċit periferali tal-bniedem, u lanqas ma kkaġuna ħsara strutturali fil-kromosomi f'assaġġ *in vivo* tal-mikronukleju tal-mudullun tal-ġhadam fil-firien.

Rilzabrutinib ma weriex possibbiltà li jikkaġuna kanċer fi studju ta' 6 xhur fi ġrieden transġeniċi. Fi studju ta' sentejn dwar il-possibbiltà tal-ikkaġunar tal-kanċer fil-far, adenomi u karċinomi tat-tirojde marbuta ma' rilzabrutinib kienu osservati għal firien irġiel bid-doża ta' 100 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC ta' 2.4 drabi aktar). Id-doża li m'għandhiex il-possibbiltà li tikkkaġuna kanċer kienet meqjusa li hija 30 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC ta' 0.64 drabi aktar) għall-irġiel u 5 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC ta' 0.13 drabi aktar) għan-nisa. Analizi tat-transkriptoma tissuġġerixxi li t-tumuri tat-tirojde fil-firien jitnisslu minn disturbazzjoni fil-manteniment tal-ormon tat-tirojde medjat minn rilzabrutinib. Minħabba li dan l-effett li mhux tossiku għall-ġeni ġie skopert li huwa speċifiku għall-firien b'mekkanizmu li mhux meqjus rilevanti għall-bniedem, għalhekk, il-possibbiltà għal tumuri tat-tirojde fil-bniedem huwa meqjus baxx. F'dan l-istudju, l-osservazzjoni li l-eritroċitozi ma kinitx neoplastika ġiet innotata għan-nodi tal-limfa mesenterici.

### Tossicità fuq l-iżvilupp u r-riproduzzjoni

Fl-istudju dwar il-fertilità fil-far f'nisa u rġiel f'daqqa, ma ġew osservati l-ebda effetti marbuta ma' rilzabrutinib għal kwalunkwe parametri riproduttivi. In-NOAEL għall-fertilità, l-eskuzzjoni riproduttiva, u l-iżvilupp bikri tal-embriju ġie meqjus li kien 300 mg/kg/jum (HED 48 mg/kg/jum), l-oġhla doża evalwata.

Fi studji definittivi dwar tossicità tal-embriju u tal-fetu fil-far u l-fenek, ma ġew osservati l-ebda formazzjonijiet ħżiena esterni, tal-vixxri jew skelettriċi fil-fetu jew varjazzjonijiet fir-rigward tal-iżvilupp tal-fetu marbuta ma' rilzabrutinib. In-NOAELs għall-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu kienu 300 u 100 mg/kg/jum fil-firien u l-fniek rispettivament, li kienu l-oġhla dozi evalwati. Il-proporzjonijiet tal-esponimenti (AUC) fin-NOAEL tal-embriju u tal-fetu mqabbel mal-esponiment kliniku fil-bniedem bid-doża ta' 400 mg darbtejn kuljum, kienu 11.1 u 4.5 drabi aktar, fil-firien u l-fniek, rispettivament. Bl-istess l-oġhla livelli ta' doża ġew osservati varjazzjonijiet skelettrali li s-sinifikanza tagħhom mhijiex magħrufa. Il-varjazzjonijiet kienu jikkonsistu minn bidla fin-numru ta' vertebre toraċici u lumbari (firien u fniek) u žieda fl-inċidenza ta' pari ta' kustilji aktar mis-soltu (firien). Dawn il-varjazzjonijiet ma kinux osservati b'doži ta' 150 u 30 mg/kg/jum (li jirriżultaw f'espożizzjoni klinika ta' 11.9 u 0.24 darbiet meta mqabbel ma' 400 mg darbtejn kuljum, rispettivament) fil-firien u fil-fniek, rispettivament. Fi studju esploratorju fl-embriju u l-fetu tal-far biex tinstab il-firxa tad-doża, ġew osservati žieda fit-telf wara l-impjantazzjoni u inċidenza ta' assorbiment lura bikri, u tnaqqis fil-piż tal-fetu bid-doża ta' 500 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC ta' 21.8 drabi aktar). Bidlet esterni, fil-vixxri u fl-iskeletru tal-fetu ġew osservati b'500 mg/kg/jum. Ma ġew innutati l-ebda formazzjonijiet ħżiena b' $\leq$  150 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC 10 darbiet aktar). Fi studju esploratorju fl-embriju u l-fetu tal-fenek biex tinstab il-firxa tad-doża, ġiet osservata žieda žġhira fl-inċidenza tal-assorbiment lura bikri b'150 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC 5.6 darbiet aktar). Bidlet fil-vixxri tal-fetu kienu osservati b'150 mg/kg/jum (margini tal-esponiment tal-AUC 5.6 darbiet aktar).

Fi studju dwar it-tossicità fl-iżvilupp qabel u wara t-twelid li investiga l-effetti ta' rilzabrutinib mogħti mill-halq, in-NOAEL tat-tossicità sistemika tal-omm (F0) tqieset li kienet 50 mg/kg/jum (HED 8.1 mg/jum). In-NOAEL għal tossicità fit-twelid/fl-iżvilupp F1 tqieset li kien 150 mg/kg/jum (HED 24.2 mg/kg/jum) u n-NOAELs għal tossicità fis-sistema tal-ġenituri F1, tossicità riproduttiva F1, u tossicità fl-embriju F2 tqieset li kienu 300 mg/kg/jum (HED 48 mg/kg/jum).

### Studju dwar Tossicitajiet Ohra

Rilzabrutinib ma wera l-ebda possibilità ta' tossicità mid-dawl fit-test *in vitro* dwar it-tossicità mid-dawl fuq l-assorbiment aħmar newtrali f'3T3.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460(i))  
Crospovidone (Tip A) (E 1202)  
Sodium stearyl fumarate

#### Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E 1203)  
Macrogol (E 1521)  
Titanium dioxide (E 171)  
Talc (E 553b)  
Sunset Yellow FCF (E 110)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kondizzjonijiet ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Pakkett b'folja bajda, opaka tal-polyvinyl chloride (PVC)/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) u l-aluminju f'portafoll tal-kartun bis-simboli ta' xemx/qamar li fiha 28 pillola miksija b'rita.

#### Daqsijiet tal-pakkett:

Kull portafoll b'fuljett fih 28 pillola miksija b'rita

Kull pakkett fih:

- 28 pillola miksija b'rita
- 56 pillola miksija b'rita ( 2 portafolli b'fuljetti ta' 28)
- 196 pillola miksija b'rita (7 portafolli b'fuljetti ta' 28).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1974/001

EU/1/25/1974/002

EU/1/25/1974/003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17 Km 22,  
Scoppito, 67019,  
L-Italja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jassigura li f'kull Stat Membru fejn WAYRILZ qiegħed fis-suq, il-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw WAYRILZ ikollhom aċċess għal/ jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv li ġej:

- Biljett għall-Pazjent (inkluż f'kull pakkett, flimkien mal-fuljett ta' tagħrif)

### **1. Materjal edukattiv għall-pazjent:**

## 1.1 Biljett għall-pazjent:

Il-biljett għall-pazjent huwa allinjat mat-tikkettar tal-prodott u jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Rilzabrutinib m'għandux jintuża minn nisa tqal.
- Lingwaġġ li jiddeskrivi kif tnaqqas ir-riskju potenzjali ta' espożizzjoni waqt it-tqala bbażat fuq li ġej:
  - o Għandu jsir test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'rilzabrutinib.
  - o Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'rilzabrutinib u għal tal-anqas xahar wara l-aħħar doża.
  - o Rilzabrutinib jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali. Għalhekk, għandu jintuża metodu kontraċettiv li mhux ormonali jew is-sieħeb maskili tagħhom irid juża metodu ta' barriera.
  - o Jekk tinqabad tqila waqt it-trattament b'rilzabrutinib ikkuntattja minnufih lill-ispeċjalista li qed jiehu hsieb it-trattament tiegħek.
- Id-dettalji ta' kuntatt ta' min ordnalek rilzabrutinib
- In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jigu infurmati biex ikellmu lill-professionist/a tal-kura tas-saħħa tagħhom dwar il-kontraċezzjoni waqt li qegħdin jieħdu rilzabrutinib.
- Il-pazjent għandu jigi infurmat biex jirreferi għall-PIL għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' rilzabrutinib.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (bil-Kaxxa l-Blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

WAYRILZ 400 mg pilloli miksijin b'rita  
rilzabrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' rilzabrutinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih Sunset yellow FCF (E 110).

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

28 pillola miksijin b'rita  
56 pillola miksijin b'rita  
196 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1974/001 28 pillola miksijin b'rita  
EU/1/25/1974/002 56 pillola miksijin b'rita  
EU/1/25/1974/003 196 pillola miksijin b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**PORTAFOLL TA' BARRA (minghajr il-Kaxxa Blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

WAYRILZ 400 mg pilloli miksijin b'rita  
rilzabrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' rilzabrutinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih Sunset yellow FCF (E 110).

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

28 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

1. Aghfas u zomm hawn
2. Iġbed il-kard tal-folja 'l barra

Istruzzjonijiet għall-Ftuħ:

[L-immaġini għall-istruzzjonijiet għall-ftuħ]

Aghfas u zomm il-buttuna 'l isfel (1), waqt li tigbed 'il barra l-kard tal-folja (2).

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi B.V.  
Paasheuwelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**PORTAFOLL TA' ĠEWWA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

WAYRILZ 400 mg pilloli miksijin b'rita  
rilzabrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

Hu pillola waħda mill-halq darbtejn kuljum

Jum

T  
Tl  
E  
H  
Ġ  
S  
H

Simbolu tax-Xemx/il-Qamar

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA TAL-FOJL**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

WAYRILZ 400 mg  
rilzabrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## Biljett tal-Pazjent

### Informazzjoni importanti dwar is-sigurtà għal nisa li qed jieħdu WAYRILZ (rilzabrutinib)

Isem it-tabib li qed jieħu ħsieb it-trattament: \_\_\_\_\_

Numru tat-telefown tat-tabib li qed jieħu ħsieb it-trattament: \_\_\_\_\_

#### Tqala

- Din il-medicina m'għandhiex tintuża waqt it-tqala. Jekk tinqabad tqila waqt it-trattament b'rilzabrutinib, ikkuntattja minnufih lill-ispeċjalista li qed/a tieħu ħsieb it-trattament tiegħek.
- Għandu jsir test tat-tqala qabel ma tibda tieħu din il-medicina.
- Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qiegħda tippjana li jkollok tarbija.

#### Kontraċezzjoni:

- Mhuwiex magħruf jekk rilzabrutinib jaffettwax kemm jaħdem sew il-kontroll tal-wild ormonali.
- Għandek tuża metodu effettiv ta' kontroll tal-wild waqt u għal xahar wara li tkun irċevejt din il-medicina sabiex tevita li tinqabad tqila waqt li qiegħda tiġi ttrattata b'din il-medicina.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tieħu xi kontroll tal-wild ormonali.

*Għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' rilzabrutinib, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett tal-informazzjoni tal-pazjent*

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

### WAYRILZ 400 mg pilloli miksjin b'rita rilzabrutinib

▼ Din il-medicina hija suggetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu WAYRILZ u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu WAYRILZ
3. Kif għandek tiehu WAYRILZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen WAYRILZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu WAYRILZ u għalxiex jintuża

WAYRILZ fih is-sustanza attiva rilzabrutinib. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu inibituri ta' Bruton's tyrosine kinase.

WAYRILZ jintuża għat-trattament ta' adulti b'tromboċitopenija immunitarja (ITP- *immune thrombocytopenia*) meta trattamenti preċedenti għal ITP ma hadmux sew biżżejjed. ITP hija marda awtoimmunitarja, fejn is-sistema immunitarja tal-ġisem stess tattakka u teqred il-plejtlits fid-dem, li tikkawża għeja u żżid ir-riskju ta' fsada. Il-plejtlits huma bżonnjużi biex jgħinu jġu fformati l-koaguli u titwaqqaf il-fsada.

Is-sustanza attiva f'WAYRILZ, rilzabrutinib, taħdem billi timblokka Bruton's tyrosine kinase, proteina fil-ġisem li għandha rwol fis-sistema immunitarja (is-sistema ta' difiża fil-ġisem). Billi jimblokka din il-proteina, WAYRILZ jista' jnaqqas il-qerda tal-plejtlits fid-dem u jgħin biex jiżiedu n-numru ta' plejtlits b'saħħithom fil-ġisem. Dan jgħin biex jitnaqqas ir-riskju ta' fsada.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu WAYRILZ

##### Tihux WAYRILZ:

- jekk inti allergiku għal rilzabrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jekk:

- għandek infezzjoni jew ikollok infezzjonijiet ta' spiss
- jekk għandek problemi fil-fwied

- għandek kundizzjoni fil-qalb magħrufa bħala sindromu kongenitali ta' QT qasir jew passat mediku fil-familja ta' dan is-sindromu. It-teħid ta' rilzabrutinib jista' jagħmel din il-kundizzjoni aghar.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina m'għandhiex tintuza f' pazjenti iżgħar minn 18-il sena. Is-sigurtà u l-effettività ta' din il-medicina mhumiex magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

### **Medicini ohra u WAYRILZ**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini ohra, speċjalment jekk tieħu kwalunkwe minn dawn li ġejjin, iżda mhux limitat għalihom biss. Dan għaliex rilzabrutinib jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu medicini ohra. Ukoll, xi medicini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem rilzabrutinib.

- Medicini li jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' rilzabrutinib fid-demmm u b'hekk jistgħu jżiedu l-effetti sekondarji
  - Ritonavir, itraconazole, u fluconazole (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet virali u fungali)
  - Clarithromycin u erythromycin (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali)
  - Verapamil u diltiazem (użati għat-trattament ta' pressjoni għolja fid-demmm)
- Medicini li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' rilzabrutinib fid-demmm u b'hekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja
  - Rifampicin ((użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali)
  - Carbamazepine u phenytoin (li huma antikonvulżivi u jistabbilizzaw il-burdata)
  - Inibituri tal-pompa tal-proton, bħal omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, u pantoprazole (użati għat-trattament tar-rifluss tal-aċtu jew tal-hruq tal-istonku)
    - Jekk ikun hemm il-bżonn ta' trattament b'sustanza li tnaqqas l-aċtu fl-istonku, għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' medicina li jimblokka r-riċettur H2, bħal famotidine u cimetidine, jew l-antaċidi (użati għat-trattament tar-rifluss tal-aċtu). Hwu rilzabrutinib mill-inqas saġhtejn qabel ma tieħu dawn il-medicini.
- Medicini li l-konċentrazzjoni tagħhom tista' tiżdied minħabba rilzabrutinib u b'hekk jistgħu jżiedu l-effetti sekondarji tagħhom. Wiehed għandu juża l-kawtela meta jieħu dawn il-medicini ma' rilzabrutinib.
  - Midazolam (użat għat-trattament ta' aċċessjonijiet (konvulżjonijiet) jew epilessija).
  - Cyclosporin u tacrolimus (użati biex inaqqsu r-reazzjonijiet immunitarji u għall-prevenzjoni ta' riġezzjoni tal-organi)
  - Digoxin (użat għat-trattament ta' disturbi jew ritmi mhux normali tal-qalb)
- Medicini li jistgħu jkunu inqas effettivi meta jittieħdu ma' rilzabrutinib
  - Kontroll tal-wild ormonali. Mhuwix magħruf jekk rilzabrutinib jaffettwax kemm jaħdmu sew il-kontraċettivi ormonali. Għandhom jiġu kkunsidrati forom alternattivi jew addizzjonali ta' kontraċezzjoni.

### **WAYRILZ ma' ikel**

Tihux din il-medicina mal-gejpfrut, starfrut u prodotti li fihom dan il-frott u bil-laring tas-Sevilla (laring qares). Dan għaliex jistgħu jżidu l-ammont ta' din il-medicina fid-demmm tiegħek.

### **Tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemm ebda informazzjoni magħmula fil-bniedem dwar is-sigurtà ta' din il-medicina fit-tqala. Għandu jsir test tat-tqala qabel ma tibda tieħu din il-medicina. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Din il-medicina m'għandhiex tintuża waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw metodi ta' kontroll tal-wild. Jekk tinqabad tqila waqt it-trattament b'rilzabrutinib ikkuntattja minnufih lill-ispeċjalista li qed/a tieħu ħsieb it-trattament tiegħek.

Mhuwiex magħruf jekk rilzabrutinib jaffettwax kemm jaħdem sew il-kontroll tal-wild ormonali. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontroll tal-wild waqt u għal xahar wara li tkun irċevejt din il-medicina sabiex tevita li tinqabad tqila waqt li qieghda tiġi ttrattata b'din il-medicina. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qieghda tieħu xi kontroll tal-wild ormonali.

### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-ħalib tal-omm. Jekk qed tredda' jew qed tippjana biex tredda', kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tuża din il-medicina; inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tredda' jew jekk għandekx tingħata din il-medicina, meta tqis il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tal-medicina għall-omm.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk thossok stordut/a wara li tieħu din il-medicina, għandek tevita li ssuq jew thaddem magni.

### **WAYRILZ fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **WAYRILZ fih sunset yellow FCF (E 110)**

Sunset yellow FCF b'bażi tal-aluminju huwa sustanza li tagħti l-kulur u li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

## **3. Kif għandek tieħu WAYRILZ**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieħu**

Id-doża rakkomandata hija 400 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 400 mg darbtejn kuljum).

Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf milli tieħu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

### **It-tehid ta' din il-medicina**

- Tista' tieħu din il-medicina mal-ikel jew fuq stonku vojta. Jekk ikollok dijarea, dardir jew uġiġħ fin-naħa tal-istonku (addominali) waqt it-trattament, li tittiehed mal-ikel jista' jgħin biex inaqqas dawn l-effetti sekondarji.
- Ħu l-pilloli f'madwar l-istess ħin f'kull ġurnata.
- Ibla' l-pilloli sħaħ b'tazza ilma. Taqsamx, tfarrakx jew toġhmod il-pilloli.

### **Jekk tieħu WAYRILZ aktar milli suppost**

Jekk tieħu aktar milli suppost, kellew tabib jew spizjar. Jista' jkun hemm il-possibbiltà ta' effetti sekondarji (arra sezzjoni 4).

### **Jekk tinsa tieħu WAYRILZ**

- Jekk taqbez doża, ħudha hekk kif tiftakar f'dik l-istess ġurnata u erga' mur għall-iskeda regolari fil-ġurnata li jmiss.
- Id-doża maqbuża u d-doża skedata regolari li jmiss iridu jittieħdu aktar minn saġhtejn il-bogħod minn xulxin
- Tihux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.



Jekk m'intix ċert/a, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek dwar meta għandek tiehu d-doża li jmiss.

#### **Jekk tiegħaf tiehu WAYRILZ**

Tiqafx tiehu din il-mediċina sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib tiegħek

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Effetti sekondarji serji** – mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- COVID-19. Sintomi jinkludu, deni, tkexxix ta' bard, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, griżmejk juġġhawk, jew nuqqas ta' toġhma jew xamm mill-ġdid.
- infezzjoni tal-pulmuni (pulmonite). Sintomi jinkludu sensazzjoni li qed taqta' nifsek, uġiġh fis-sider u sogħla li tipproduċi mukoża b'kulur differenti mis-soltu.

#### **Effetti sekondarji oħra**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Ippurgar mahlul ta' spiss (dijarea)
- Infezzjonijiet tal-imnieher u tal-gerżuma (nażofaringite)
- Thoss l-istonku mhux f'postu (dardir)
- Uġiġh ta' ras
- Uġiġh fl-istonku (addominali)
- COVID-19
- Uġiġh fil-ġogi (artralġja)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Infezzjoni tal-pulmuni (pulmonite)
- Thossok sturdut/a
- Rimettar
- Indigestjoni (dispepsja)
- Sogħla
- Raxx fil-ġilda

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

#### **5. Kif taħzen WAYRILZ**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-portafoll wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn ta' ebda kondizzjonijiet ta' hażna speċjali ta' temperatura. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih WAYRILZ**

Is-sustanza attiva hija rilzabrutinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' rilzabrutinib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E 460(i)), crospovidone (tip A) (E 1202), sodium stearyl fumarate.
- Kisja tal-pillola: polyvinyl alcohol (E 1203), macrogol (E 1521), titanium dioxide (E 171), talc (E 553b), sunset yellow FCF (E 110) (ara sezzjoni 2 WAYRILZ fih sunset yellow FCF (E110)).

### **Kif jidher WAYRILZ u l-kontenut tal-pakkett**

WAYRILZ huwa pillola orangjo miksija b'rita, f'forma ta' kapsula b'daqx ta' 16.6 x 8.1 mm, immarkata b' "P" fuq naħa waħda u "400" fuq in-naħa l-oħra.

WAYRILZ jiġi fornut f'pakkett b'folji li fihom 28 pillola miksijin b'rita f'portafoll tal-kartun. Fuq kull folja hemm simboli tax-xemx/qamar biex jgħinuk tieħu d-doża fil-hin it-tajjeb – ix-xemx għad-doża ta' filgħodu u l-qamar għad-doża ta' filgħaxija. Kemm il-folji tax-xemx u l-folji tal-qamar fihom l-istess mediċina.

Kull kaxxa fiha 28 pillola miksijin b'rita f'portafoll 1, 56 pillola miksijin b'rita f'2 portafolli, jew 196 pillola miksijin b'rita f'7 portafolli.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkun fis-suq

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP  
Amsterdam  
L-Olanda

### **Manifattur**

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17 Km 22,  
Scoppito, 67019,  
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **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

**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 hf.  
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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>