

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WAYRILZ 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg rilzabrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 0,8 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pomarańczowa tabletka w kształcie kapsułki o wymiarach 16,6 × 8,1 mm, z wytłoczeniem „P” po jednej stronie i „400” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy WAYRILZ jest wskazany w leczeniu małopłytkowości immunologicznej (ang. *immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów, którzy są oporni na inne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Zalecana dawka rilzabrutynibu wynosi 400 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego

Zalecane stosowanie z inhibitorami lub induktorami enzymu 3A cytochromu P450 (CYP3A) oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w Tabeli 1 (patrz punkt 4.5).

Tabela 1: Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego

	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Zalecane stosowanie
Inhibitory CYP3A	Silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A	Należy unikać jednoczesnego stosowania rilzabrutynibu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli inhibitory te będą stosowane krótkotrwale (dotyczy to np. leków przeciwwzakaźnych stosowanych do siedmiu dni), należy przerwać podawanie rilzabrutynibu. Należy unikać spożywania grejpfrutów, karamboli i produktów zawierających te owoce oraz pomarańcze sewilskich jednocześnie ze stosowaniem rilzabrutynibu, ponieważ są to umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A.
	Słaby inhibitor CYP3A	Nie ma potrzeby dostosowania dawki.
Induktory CYP3A	Silny lub umiarkowany induktory CYP3A	Należy unikać jednoczesnego stosowania rilzabrutynibu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A.
	Słaby induktor CYP3A	Nie ma potrzeby dostosowania dawki.
Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego	Inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i> , PPIs)	Należy unikać jednoczesnego stosowania rilzabrutynibu z inhibitorami pompy protonowej.
	Antagonista receptora H2 lub lek zobojętniający kwas żołądkowy	Jeśli wymagane jest leczenie lekiem zmniejszającym wydzielanie kwasu żołądkowego, należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora H2 lub leku zobojętniającego kwas żołądkowy. Rilzabrutynib należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem antagonisty receptora H2 lub leku zobojętniającego kwas żołądkowy.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki rilzabrutynibu należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia. Pominiętą dawkę i następną zaplanowaną dawkę należy przyjąć w odstępie dłuższym niż 2 godziny. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie leczenia

Leczenie rilzabrutynibem należy przerwać po 12 tygodniach leczenia, jeżeli liczba płytek krwi nie zwiększy się do wystarczająco wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania rilzabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A w skali Childa-Pugha). W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania rilzabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi (klasy B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasy C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować rilzabrutynibu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rilzabrutynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z małopłytkowością immunologiczną (ITP). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Rilzabrutynib jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki można przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, podczas posiłku lub między posiłkami (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują objawy żołądkowo-jelitowe, przyjmowanie rilzabrutynibu z posiłkiem może poprawić tolerancję leczenia. Pacjentów należy poinstruować, aby połykali tabletki w całości popijając wodą. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć lub rozgryzać, aby mieć pewność, że cała dawka została podana prawidłowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia

Podczas badań klinicznych zgłaszano występowanie ciężkich zakażeń (w tym bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych) (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i zastosować odpowiednie leczenie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania rilzabrutynibu (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi (klasy B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasy C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować rilzabrutynibu (patrz punkt 5.2). Stężenie bilirubiny i aktywności aminotransferaz należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podczas leczenia rilzabrutynibem. U pacjentów, którzy po zastosowaniu rilzabrutynibu uzyskają nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, należy kontynuować monitorowanie tych wyników, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Skrócenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów z ITP nie stwierdzano istotnych klinicznie zmian odstępu QTc. W dokładnym badaniu oceniającym zmiany odstępu QT rilzabrutynib powodował skrócenie odstępu QTc (patrz punkt 5.1). Chociaż mechanizm powstawania zmian i jego znaczenie dla bezpieczeństwa nie są znane, lekarze klinicyści powinni zachować ostrożność przy przepisywaniu rilzabrutynibu pacjentom z ryzykiem dalszego skrócenia odstępu QTc (np. z wrodzonym zespołem krótkiego odstępu QT lub z takim zespołem w wywiadzie rodzinnym).

Substancje pomocnicze

Żółcień pomarańczowa FCF

Produkt leczniczy zawiera barwnik azowy żółcień pomarańczową FCF (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkce powlekanej, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rilzabrutynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A.

Leki, które mogą zwiększać stężenie rilzabrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie rilzabrutynibu z umiarkowanym lub silnym inhibitorem CYP3A powoduje zwiększenie stężenia rilzabrutynibu w osoczu. Zwiększone stężenie rilzabrutynibu może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tego leku.

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A (rytonawirem) u zdrowych uczestników prowadziło do zwiększenia C_{max} rilzabrutynibu około 5-krotnie, a AUC – 8-krotnie.

Należy unikać jednoczesnego podawania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A (np. rytonawiru, klarytromycyny, itraconazolu, erytromycyny, flukonazolu, werapamilu, diltiazemu) z rilzabrutynibem. Jeśli inhibitory te będą stosowane krótkotrwale (takie jak leki przeciwzakazne stosowane przez siedem dni lub krócej), należy przerwać podawanie rilzabrutynibu (patrz punkt 4.2).

Należy unikać spożywania grejpfrutów, karamboli i produktów zawierających te owoce oraz pomarańczy sewilskich jednocześnie z przyjmowaniem rilzabrutynibu, ponieważ są to umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A.

Hamowanie glikoproteiny P (P-gp)

Po jednoczesnym podaniu rilzabrutynibu z silnym inhibitorem P-gp (chinidyną) obserwowano umiarkowane zwiększenie ekspozycji na rilzabrutynib, uważane za nieistotne klinicznie, 12,7% różnicę w AUC w porównaniu do podania samego rilzabrutynibu.

Leki, które mogą zmniejszać stężenie rilzabrutynibu w osoczu

Jednoczesne podawanie rilzabrutynibu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A prowadzi do zmniejszenia stężenia rilzabrutynibu w osoczu. Jednoczesne podawanie z inhibitorami pompy protonowej prowadzi do zmniejszenia stężenia rilzabrutynibu w osoczu. Zmniejszenie stężenia rilzabrutynibu w osoczu może zmniejszać skuteczność tego leku.

Induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie z silnym induktorem CYP3A (ryfampicyną) powodowało zmniejszenie C_{max} i AUC rilzabrutynibu o około 80% u zdrowych uczestników.

Należy unikać jednoczesnego podawania rilzabrutynibu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, ryfampicyną, fenytoiną) (patrz punkt 4.2).

Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Rozpuszczalność rilzabrutynibu zmniejsza się wraz ze wzrostem pH. Jednoczesne podawanie z inhibitorem pompy protonowej (esomeprazolem) powodowało zmniejszenie AUC rilzabrutynibu o 51% u zdrowych uczestników. Jednoczesne podawanie rilzabrutynibu z antagonistą receptora H2 (famotydyną) prowadziło do zmniejszenia AUC rilzabrutynibu o około 36% bez zaobserwowanych istotnych zmian ekspozycji na ten lek, jeśli był podawany co najmniej 2 godziny przed famotydyną.

Należy unikać jednoczesnego podawania rilzabrutynibu z inhibitorami pompy protonowej (PPI). Jeśli wymagane jest leczenie lekiem zmniejszającym wydzielanie kwasu żołądkowego, należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora H2. Rilzabrutynib należy podawać co najmniej 2 godziny przed przyjęciem antagonisty receptora H2 (patrz punkt 4.2). Nie badano wpływu podwyższenia pH żołądka w wyniku podania leków zobojętniających kwas żołądkowy na farmakokinetykę rilzabrutynibu; może być podobny do obserwowanego w przypadku famotydyny (antagonisty receptora H2). Dlatego zaleca się przyjmowanie rilzabrutynibu co najmniej 2 godziny przed przyjęciem leku zobojętniającego kwas żołądkowy.

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie w wyniku stosowania rilzabrutynibu

Substraty CYP3A

W warunkach *in vitro* rilzabrutynib wykazuje działanie zarówno inhibitora, jak i induktora enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 400 mg rilzabrutynibu z substratem CYP3A (midazolamem) prowadziło do 1,7-krotnego zwiększenia ekspozycji na ten substrat u zdrowych uczestników. Gdy midazolam podawano 2 godziny po podaniu dawki rilzabrutynibu, ekspozycja na midazolam wzrastała około 2,2-krotnie. Nie oceniano wpływu schematu wielokrotnego podawania rilzabrutynibu na aktywność CYP3A4 w badaniach klinicznych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rilzabrutynibu z substratami CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyną).

Substraty transporterów

Rilzabrutynib wykazywał potencjał hamowania transporterów P-gp, BCRP i OATP1B3 w badaniach *in vitro*. Istnieje możliwe ryzyko wystąpienia interakcji między lekami, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania rilzabrutynibu z wrażliwymi substratami P-gp, BCRP lub OATP1B3 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. digoksyną, cyklosporyną, takrolimusem) (patrz punkt 5.2).

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Wpływ rilzabrutynibu na stężenie hormonalnych leków antykoncepcyjnych w osoczu nie jest znany. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować alternatywną niehormonalną lub dodatkową wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia rilzabrutynibem (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia rilzabrutynibem i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.5 dotyczący możliwego wpływu na hormonalne leki antykoncepcyjne). W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Ciąża

Nie należy stosować rilzabrutynibu w okresie ciąży oraz przez kobiety w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji. Według dostępnych badań nieklinicznych na zwierzętach może istnieć ryzyko dla płodu (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących stosowania rilzabrutynibu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących obecności rilzabrutynibu lub jego metabolitów w mleku ludzkim, wpływu na produkcję mleka ani na niemowlę karmione piersią. Nie można wyciągnąć wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania rilzabrutynibu w okresie karmienia piersią. Rilzabrutynib należy stosować podczas karmienia piersią wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia dla matki przewyższają możliwe ryzyka, w tym ryzyko dla dziecka karmionego piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu rilzabrutynibu na płodność u ludzi. Badano wpływ rilzabrutynibu na płodność samców i samic szczura po podaniu dawek do 300 mg/kg mc./dobę [dawka równoważna u ludzi (ang. *Human Equivalent Dose*, HED) 48 mg/kg mc./dobę]. Badania na zwierzętach nie wskazują na to, aby rilzabrutynibu wywierał wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rilzabrutynib może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących rilzabrutynib zgłaszano łagodne zawroty głowy i należy to uwzględnić przy ocenie zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (34,5%), nudności (25,4%), ból głowy (18,3%), ból brzucha (15,8%), COVID-19 (15,5%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (11,6%) oraz bóle stawów (11,3%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia rilzabrutynibem były: biegunka, nudności, ból głowy i zapalenie płuc; każde z nich wystąpiło u 2 pacjentów (0,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie zaznaczono inaczej, poniższą częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie analizy 284 pacjentów z małopłytkowością immunologiczną (ITP) z ekspozycją na rilzabrutynib w badaniach klinicznych fazy 1/2 i 3 (patrz punkt 5.1). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 6,6 miesiąca (zakres: od <1 miesiąca do 70,8 miesiąca).

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC), z uwzględnieniem terminów preferowanych w słowniku MedDRA. W obrębie każdej kategorii SOC działania niepożądane uszeregowano według kategorii częstości występowania i zmniejszającego się nasilenia. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	COVID-19	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często
	Zapalenie płuc*	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często

*Z powodu aspergilozy w 2 przypadkach

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących rilzabrutynib najczęstszymi działaniami niepożądanymi z grupy zakażeń były COVID-19 (15,5%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (11,6%). Większość zakażeń miała nasilenie stopnia 1 lub 2 i ustępowała w ciągu 8 dni. Wśród pacjentów, u których wystąpiło działanie

niepożądane w postaci zakażenia, mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 41,7 miesiąca). W podwójnie zaślepionym okresie badania LUNA-3 zakażenia stopnia 2 lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 17,3% i 14,5% pacjentów w grupie rilzabrutynibu i w grupie placebo. Zakażenia stopnia 3 lub wyższego wystąpiły u 3,8% pacjentów w grupie rilzabrutynibu i nie wystąpiły u żadnego pacjenta z grupy placebo. W okresie badania LUNA-3 z podwójnie ślełą próbą, ciężką reakcją niepożądaną stopnia 3 lub wyższego w postaci zakażenia zaobserwowano u 2 (1,5%) pacjentów w grupie rilzabrutynibu; były to: śmiertelny przypadek zapalenia płuc z powodu aspergilozy i COVID-19 oraz żadne w grupie placebo.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W przypadku pacjentów przyjmujących rilzabrutynib najczęstszymi żołądkowo-jelitowymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (34,5%), nudności (25,4%) i ból brzucha (15,8%). Większość reakcji żołądkowo-jelitowych była stopnia 1 i ustępowała w ciągu (mediana) 19 dni w przypadku nudności, 12 dni w przypadku bólów brzucha i około 7 dni w przypadku biegunki. Wśród pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowymi mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4 dni (zakres: od 1 dnia do 12,7 miesiąca).

Wysypka

Wszystkie przypadki wysypki (obejmujące wysypkę grudkowo-plamistą, plamistą, rumieniową, wysypkę ze świądem, rumień, rumień guzowaty, pokrzywkę), u pacjentów przyjmujących rilzabrutynib nie miały charakteru ciężkiego. Wszystkie zdarzenia miały stopień nasilenia 1 lub 2. Wśród pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci wysypki mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 3,4 miesiąca (zakres: od 6 dni do 57,7 miesiąca).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród pacjentów otrzymujących rilzabrutynib (n = 284), 51 (17,9%) pacjentów miało 65 lat lub więcej. W tej grupie pacjentów w podeszłym wieku, u 2 (3,9%) pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane w postaci zapalenia płuc. U grupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat, u 3 (1,3%) pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane w postaci zapalenia płuc i COVID-19.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste antidotum na przedawkowanie rilzabrutynibu. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być ściśle obserwowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK) jest wewnątrzkomórkową cząsteczką sygnałową limfocytów B i komórek wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. W limfocytach B przekazywanie sygnałów zależne od BTK determinuje przeżycie, proliferację i dojrzewanie tych komórek. W komórkach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej BTK bierze udział w szlakach zapalnych, które obejmują przekazywanie sygnałów za pośrednictwem receptora toll-podobnego (ang. *toll-like receptor*), przekazywanie sygnałów za pośrednictwem receptora gamma Fc i aktywację inflamasyonu NLRP3.

Rilzabrutynib jest selektywnym, kowalencyjnym, odwracalnym inhibitorem BTK, z odpowiednio dostosowanym czasem przebywania w BTK, co pozwala na ograniczenie niezamierzonych efektów leczenia. Rilzabrutynib wywiera działanie w leczeniu ITP w mechanizmie wielokierunkowej modulacji procesów immunologicznych, za pośrednictwem hamowania aktywacji limfocytów B, przerywania fagocytozy zależnej od receptora FcγR i potencjalnie łagodzenia przewlekłego stanu zapalnego w przebiegu choroby ITP.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W badaniu „Thorough QT Study” jednoczesne podawanie rilzabrutynibu w dawce 400 mg i inhibitora CYP3A (rytonawiru) prowadziło do uzyskania ekspozycji osoczowej 8 razy większej niż po zastosowaniu rilzabrutynibu w monoterapii. W tych warunkach nie stwierdzano wydłużenia średniego odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. W tym samym badaniu obserwowano zależne od stężenia skrócenie odstępu QTc o maksymalnie -10,2 ms (90% CI: -12,24, -8,16) po podaniu dawki supratęrapeutycznej (stosowano skojarzenie rilzabrutynibu z rytonawirem w dawce 100 mg). Stopień skrócenia był mniejszy [-7,3 ms (90% CI: -9,33; -5,19)], gdy rilzabrutynib podawano w dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rilzabrutynibu u dorosłych pacjentów z pierwotną przetrwałą lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP) oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym (DB), kontrolowanym placebo badaniu fazy 3, prowadzonym w grupach równoległych, obejmującym 24 tygodnie leczenia w sposób zaślepiony, z następującym po nim 28-tygodniowym okresem prowadzonym metodą otwartej próby (ang. *open-label*, OL) i długotrwałym przedłużeniem czasu leczenia (ang. *long-term extension*, LTE), podczas których wszyscy pacjenci otrzymywali rilzabrutynib (badanie LUNA 3). Do badania włączano pacjentów, u których nie uzyskano długotrwałej odpowiedzi ani na immunoglobulinę podawaną dożylnie (ang. *intravenous immunoglobulin*, IVIg/anty-D), ani na kortykosteroidy (CS), lub którzy mieli udokumentowaną nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na jakąkolwiek odpowiednią dla nich metodę standardowego leczenia ITP.

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej rilzabrutynib lub do grupy otrzymującej placebo. Randomizacja była stratyfikowana w zależności od przebytej splenektomii i nasilenia małopłytkowości.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko ITP [kortykosteroidów doustnych i (lub) agonisty receptora trombopoetyny (ang. *thrombopoietin receptor agonist*, TPO-RA)] było dozwolone

pod warunkiem przyjmowania stałych dawek przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i w całym okresie DB. Leczenie ratunkowe było dozwolone.

Tylko ci pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w ciągu pierwszych 12 tygodni podczas okresu DB, mogli kontynuować leczenie DB do upływu 24 tygodni, po czym rozpoczynali okres OL. Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, mogli przystąpić do okresu OL po 13 tygodniach lub przerwać udział w badaniu. Po ukończeniu okresu OL kwalifikujący się pacjenci mogli kontynuować badanie w okresie LTE.

W badaniu LUNA 3 randomizacji i leczeniu poddano 202 pacjentów: 133 przydzielono do grupy rilzabrutynibu, a 69 – do grupy placebo. Wyjściowo mediana wieku wynosiła 47 lat (zakres: od 18 do 80 lat); 62,9% uczestników stanowiły kobiety, 61,9% – osoby rasy kaukaskiej, a 31,7% – osoby rasy żółtej. Spośród 202 pacjentów 15,8% (rilzabrutynib) i 21,7% (placebo) było w wieku 65 lat i starszych, a 4,5% (rilzabrutynib) i 4,3% (placebo) było w wieku 75 lat i starszych.

Wyjściowo większość (92,6%) pacjentów chorowała na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną, z medianą czasu od jej rozpoznania wynoszącą 7,69 roku (zakres: 0,3; 52,2 roku), a 27,7% przebyło splenektomię. Mediana liczby płytek krwi wynosiła 15 300/ μ l, przy czym u prawie połowy uczestników (48%) liczba ta była mniejsza niż 15 000/ μ l. Dwudziestu czterech (11,9%) pacjentów otrzymało wcześniej tylko jeden schemat leczenia, a 178 (88,1%) pacjentów otrzymało ≥ 2 wcześniejsze schematy leczenia. Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia, w tym splenektomia, wynosiła 4 (zakres: od 1 do 15). Wcześniejsze leczenie ITP było zróżnicowane; najczęściej wcześniejszy schemat polegał na podawaniu kortykosteroidów (95,5%), TPO-RA (68,8%), IVIg lub immunoglobuliną anty-D (55,4%) oraz przeciwciał monoklonalnych anty-CD20/rytuksymabu (35,1%). Ponadto, wyjściowo 65,8% pacjentów otrzymywało zarówno kortykosteroidy, jak i leki z grupy TPO-RA. Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach.

W okresie DB mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 98 dni (zakres: 22 do 182) i 84 dni (zakres: 17 do 173) odpowiednio w grupie rilzabrutynibu i grupy placebo. Łączny czas trwania ekspozycji na leczenie w grupach rilzabrutynibu i placebo wynosił odpowiednio 44,3 i 17,9 pacjentolat. Wszyscy pacjenci leczeni rilzabrutynibem otrzymywali go w dawce 400 mg dwa razy na dobę. Ponadto, 39,8% pacjentów otrzymywało rilzabrutynib bez kortykosteroidów ani TPO-RA, 25,6% otrzymywało rilzabrutynib i kortykosteroidy, 18,8% otrzymywało rilzabrutynib i TPO-RA, a 15,8% otrzymywało rilzabrutynib oraz zarówno kortykosteroidy, jak i TPO-RA.

W trakcie pierwszych 12 tygodni okresu DB, u 85 (63,9%) pacjentów z grupy otrzymujących rilzabrutynib oraz u 22 (31,9%) pacjentów z grupy placebo odpowiednio uzyskano odpowiedź płytek krwi na leczenie (liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu$ l lub od 30 000/ μ l do $< 50\ 000/\mu$ l z jej podwojeniem się w stosunku do stanu wyjściowego). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w okresie DB, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi płytek krwi na leczenie wynosiła odpowiednio 15 i 50 dni w grupie rilzabrutynibu i grupie placebo. Osoby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w postaci zwiększenia liczby płytek krwi do końca 13 tygodni kwalifikowały się do kontynuowania leczenia w okresie DB. Pięćdziesięciu pięciu pacjentów (41,4%) oraz 55 pacjentów (79,7%) odpowiednio z grupy rilzabrutynibu i z grupy placebo przerwało leczenie w okresie DB z powodu niespełnienia wcześniej określonych kryteriów odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi i (lub) braku odpowiedzi według oceny badacza. W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego osoby te potraktowano jako uczestników z niepowodzeniem leczenia.

W badaniu LUNA 3 pierwszorzędnym punktem końcowym była długotrwała odpowiedź płytek krwi na leczenie. Za długotrwałą odpowiedź płytkową uważano osiągnięcie tygodniowej liczby płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu$ l przez co najmniej 8 z ostatnich 12 tygodni 24-tygodniowego okresu DB, bez stosowania leczenia ratunkowego. Odsetek pacjentów, u których uzyskano długotrwałą odpowiedź, był istotnie wyższy w grupie rilzabrutynibu (23,3%) niż w grupie placebo (0%) w okresie DB (wyniki badania przedstawiono w Tabeli 3). Liczbowo wyższy odsetek pacjentów otrzymujących rilzabrutynib jednocześnie z kortykosteroidami (CS) i (lub) agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA)

osiągnął trwałą odpowiedź w zakresie liczby płytek krwi (27,5%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi rilzabrutynib w monoterapii (17%).

Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały utrzymywanie się odpowiedzi płytek krwi na leczenie, początek odpowiedzi klinicznej, stosowanie leczenia ratunkowego oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów, związane z krwawieniem (wyniki badania podano w Tabeli 3).

Tabela 3: Wyniki badania LUNA 3 w 24-tygodniowym okresie DB – populacja ITT dorosłych uczestników

Wyniki badania	Dane statystyczne	Rilzabrutynib 400 mg 2×/dobę (N=133)	Placebo (N=69)
Długotrwała odpowiedź płytek krwi na leczenie¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95% CI	16,12; 30,49	0,00, 0,00
	Różnica ryzyka (95% CI) w porównaniu z placebo	23,1 (15,95, 30,31)	
	Wartość p < 0,0001		
Liczba tygodni z odpowiedzią płytek krwi na leczenie			
≥ 50 000/μl lub od 30 000/μl do <50 000/μl ²	Średnia LS ⁴ (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Średnia różnica LS (SE) w porównaniu z placebo	6,46 (0,782)	
	95% CI	4,923; 7,990	
	Wartość p < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	Średnia LS (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Średnia różnica LS (SE) w porównaniu z placebo	6,31 (0,776)	
	95% CI	4,787; 7,831	
	Wartość p < 0,0001		
Czas do pierwszej odpowiedzi płytek krwi na leczenie²	Mediana liczby dni do pierwszej odpowiedzi płytek krewi na leczenie (95% CI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Współczynnik hazardu (95% CI) w porównaniu z placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	Wartość p < 0,0001		
Wymagane leczenie ratunkowe	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Mediana liczby dni do pierwszego zastosowania leczenia ratunkowego (95% CI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Współczynnik hazardu (95% CI)	0,48 (0,309, 0,733)	

	w porównaniu z placebo		
	wartość p = 0,0007		
Zmiana wyniku w skali IBLS po 25 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego⁶	Średnia LS (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Średnia różnica LS (SE) w porównaniu z placebo	-0,087 (0,0251)	
	95% CI	-0,1358; -0,0373	
	wartość p = 0,0006		

¹Zdefiniowano jako odsetek uczestników, u których udało się uzyskać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ w $\geq$ dwóch trzecich z co najmniej 8 niebrakujących oznaczeń liczby płytek co tydzień w trakcie ostatnich 12 tygodni 24-tygodniowego okresu leczenia w warunkach otwartej próby, bez stosowania leczenia ratunkowego, pod warunkiem, że liczba płytek w co najmniej 2 niebrakujących oznaczeniach zaplanowanych co tydzień jest $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ w trakcie ostatnich 6 tygodni 24-tygodniowego okresu leczenia w warunkach otwartej próby.

²Liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ lub od $30\ 000\ \mu\text{l}$ do $<50\ 000/\mu\text{l}$ z jej co najmniej podwojeniem w stosunku do stanu wyjściowego, bez stosowania leczenia ratunkowego.

³Liczba płytek krwi $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ z jej co najmniej podwojeniem w stosunku do stanu wyjściowego, bez stosowania leczenia ratunkowego.

⁴LS: metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*)

⁵NR: nie osiągnięto (ang. *not reached*)

⁶Skala oceny krwawienia w przebiegu ITP (ang. *ITP Bleeding Scale*, IBLS) jest kwestionariuszem oceny krwawienia z wynikami w przedziale od 0 do 2 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą obecność istotnych krwawień; bierze się pod uwagę średnią ze wszystkich miejsc anatomicznych.

Po okresie DB 180 pacjentów przystąpiło do okresu OL (115 pacjentów z grupy rilzabrutynibu i 65 pacjentów z grupy placebo w okresie DB) i łączny czas trwania ekspozycji na leczenie wynosił 75,6 pacjentolat. Spośród tych 180 pacjentów 115 ukończyło 28-tygodniowy okres OL.

W okresie OL u 14/65 (21,5%) pacjentów z grupy placebo uzyskano długotrwałą odpowiedź po ekspozycji na rilzabrutynib i u 10/84 (11,9%) pacjentów z grupy rilzabrutynibu uzyskano długotrwałą odpowiedź pomimo jej początkowego nieosiągnięcia w okresie DB.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań rilzabrutynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ITP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oszacowano, że w populacji pacjentów z ITP średnie wartości C_{max} (%CV) i AUC_{24h} (%CV) w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 150 ng/ml (56%) i 1540 ng.h/ml (57,5%).

Po podaniu dawki 400 mg dwa razy na dobę uzyskiwano 1,3-krotną kumulację leku, określaną jako krotność zmiany mediany maksymalnego stężenia. Przebieg zwiększania się ekspozycji na rilzabrutynib jest w przybliżeniu proporcjonalny do dawki w przedziale dawek od 300 mg do 600 mg.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność rilzabrutynibu po podaniu doustnym wynosiła 4,73%. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia rilzabrutynibu w osoczu (T_{max}) wahała się od 0,5 do 2,5 godziny.

Wpływ pokarmu

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic AUC lub C_{max} rilzabrutynibu po podaniu pojedynczej tabletki 400 mg z wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym posiłkiem w porównaniu z podaniem na czczo. Uzyskany T_{max} był wydłużony o 1,5 godziny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po podaniu dożylnym wynosi 149 l. W warunkach *in vitro* rilzabrutynib wiąże się z białkami osocza w 97,5%, głównie z albuminą surowicy ludzkiej, a stosunek jego ilości we krwi do ilości w osoczu wynosi 0,786.

Metabolizm

Rilzabrutynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A.

Eliminacja/wydalanie

Rilzabrutynib jest szybko usuwany z osocza, a $t_{1/2}$ wynosi około od 3 do 4 godzin.

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg rilzabrutynibu znakowanego węglem ^{14}C wydalanie substancji radioaktywnych zachodziło głównie z kałem (~86%) i w mniejszym stopniu z moczem (~5%) oraz żółcią (~6%). Około 0,03% rilzabrutynibu jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć, masa ciała (zakres 36–140 kg), rasa/pochodzenie etniczne i wiek (zakres 12–80 lat) nie mają znaczącego wpływu na farmakokinetykę rilzabrutynibu. Farmakokinetyka rilzabrutynibu w populacji chińskiej i japońskiej jest podobna do farmakokinetyki w populacji rasy kaukaskiej.

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na rilzabrutynib zwiększała się około 1,5-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A w skali Childa-Pugha) i około 4,5-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B w skali Childa-Pugha). Nie oceniano stosowania rilzabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych oceniających rilzabrutynib uczestniczyli pacjenci z łagodnymi (60–90 ml/min) lub umiarkowanymi (30–60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na ekspozycję na rilzabrutynib.

Hamowanie transporterów

W badaniach *in vitro* wykazano, że rilzabrutynib jest substratem P-gp, a w mniejszym stopniu potencjalnie substratem BCRP. Rilzabrutynib nie był substratem OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP. W warunkach *in vitro* rilzabrutynib wykazywał potencjał hamowania P-gp, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP. Symulacje PBPK sugerują jednak, że rilzabrutynib nie wywiera istotnego wpływu na substraty P-gp, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3 (patrz punkt 4.5).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ekspozycja osoczowa i zajęcie BTK

Rilzabrutynib charakteryzuje się krótkim czasem ekspozycji ogólnoustrojowej i długim czasem działania na miejsce docelowe ze względu na powolną dysocjację wiązania z BTK. Po podaniu dawek terapeutycznych zdrowym uczestnikom obserwowano długotrwałe zajęcie BTK w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej w okresie 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

W 6-miesięcznym badaniu toksykologicznym dawek wielokrotnych na szczurach jako narządy docelowe zidentyfikowano przełyk (krwotok), dwunastnicę (krwotok), żołądek (krwotok), mózg (zapalenie; zapalenie neutrofilowe), macicę (powiększenie, ropomacicze), szyjkę macicy (powiększenie macicy), pochwę (powiększenie macicy) i jajniki (powiększenie macicy). Poziom dawki bez obserwowanych działań niepożądanych (*ang. no observed adverse effect level*, NOAEL) wynosił 150 mg/kg mc./dobę (4,5-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC) w przypadku samców i 50 mg/kg mc./dobę (3,7-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC) w przypadku samic. Pod koniec 4-tygodniowego okresu regeneracyjnego nie zaobserwowano żadnych zmian związanych ze stosowaniem rilzabrutynibu z wyjątkiem zmian w mózgu. Nie uzyskano żadnych danych wskazujących na neurodegenerację lub zmiany komórkowe w mózgu.

W 9-miesięcznym badaniu toksykologicznym dawek wielokrotnych na psach jako narządy docelowe zidentyfikowano żołądek (zwiększona liczba limfocytów śród nabłonkowych z zanikiem błony śluzowej) i wątrobę (obecność pigmentu w komórkach Kupffera, przerost komórek Kupffera oraz zwiększenie aktywności AlAT i AspAT). NOAEL w tym badaniu wynosił 30 mg/kg mc./dobę (margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC: od 0,4-krotnego do 0,5-krotnego). Pod koniec 4-tygodniowego okresu regeneracyjnego stwierdzone zmiany w wątrobie i żołądku ustąpiły, z wyjątkiem obecności pigmentu w komórkach Kupffera.

Rakotwórczość/genotoksyczność

Rilzabrutynib nie wykazywał działania mutagennego w teście *in vitro* powrotnych mutacji bakteryjnych (Amesa), nie wykazywał działania klastogennego w teście *in vitro* aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych i nie był klastogeny w teście mikrojądrowym szpiku kostnego *in vivo* na szczurach.

Rilzabrutynib nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości na szczurach obserwowano rozwój gruczolaków i nowotworów tarczycy u samców po podaniu rilzabrutynibu w dawce 100 mg/kg mc./dobę (2,4-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC). Za dawkę nierakotwórczą uznano 30 mg/kg mc./dobę (0,64-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC) w przypadku samców i 5 mg/kg mc./dobę (0,13-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC) w przypadku samic. Analiza transkryptomyczna wskazuje, że guzy tarczycy u szczurów powstają w wyniku zaburzenia utrzymania równowagi procesów regulacji hormonów tarczycy wywołanego przez rilzabrutynib. To niegenotoksyczne działanie zaobserwowano wyłącznie u szczurów i uznano, że mechanizm ten nie ma znaczenia dla ludzi, dlatego ryzyko wystąpienia nowotworów tarczycy u ludzi uważa się za niskie. W tym badaniu zaobserwowano nienowotworowe zwiększenie liczby erytrocytów w węzłach chłonnych kregkowych.

Toksyczny wpływ na rozwój i reprodukcję

W połączonym badaniu płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano zmian parametrów reprodukcyjnych związanych ze stosowaniem rilzabrutynibu. Za wartość NOAEL w ocenie wpływu leku na płodność, zdolność reprodukcji i wczesny rozwój embrionalny uznano 300 mg/kg mc./dobę (HED 48 mg/kg/dobę), czyli największą ocenianą dawkę.

W ostatecznych badaniach toksyczności leku wobec zarodków i płodów szczurów i królików nie zaobserwowano zewnętrznych, trzewnych ani szkieletowych wad rozwojowych w związku ze stosowaniem rilzabrutynibu. Wartości NOAEL w ocenie wpływu leku na rozwój zarodka i płodu wynosiły odpowiednio 300 i 100 mg/kg mc./dobę u szczurów i królików, czyli były najwyższymi ocenianymi dawkami. Współczynniki ekspozycji (AUC) w przypadku podawania NOAEL dla zarodka-płodu w porównaniu z ekspozycją kliniczną u ludzi podczas podawania dawki 400 mg dwa

razy na dobę były odpowiednio 11,1- i 4,5-krotne u szczurów i królików. Przy tych samych najwyższych ocenianych dawkach zaobserwowano zmiany szkieletowe o nieznanym znaczeniu klinicznym. Zmiany obejmowały przesunięcia liczby kręgów piersiowych i lędźwiowych (u szczurów i królików) oraz zwiększoną częstość występowania dodatkowych par żeber (u szczurów). Nie obserwowano takich zmian przy dawkach 150 mg/kg mc./dobę oraz 30 mg/kg mc./dobę (skutkujących odpowiednio 11,9- i 0,24-krotną ekspozycją kliniczną przy dawce 400 mg dwa razy na dobę), odpowiednio u szczurów i królików. W badaniu eksploracyjnym oceniającym zakres dawek wywierających wpływ na rozwój zarodkowo-płodowy u szczurów obserwowano zwiększoną utratę poimplantacyjną i częstość występowania wczesnej resorpcji zarodka oraz zmniejszenie masy płodu po podawaniu dawki 500 mg/kg mc./dobę (21,8-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC). Po podaniu dawki 500 mg/kg mc./dobę obserwowano zmiany zewnętrzne, trzewne i szkieletowe u płodów. Nie stwierdzono wad rozwojowych po podaniu dawek $\leq$ 150 mg/kg mc./dobę (10-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC). W badaniu eksploracyjnym oceniającym zakres dawek wywierających wpływ na rozwój zarodkowo-płodowy u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania wczesnej resorpcji zarodka po podawaniu dawki 150 mg/kg mc./dobę (5,6-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC). Zmiany trzewne u płodu obserwowano po podawaniu dawek 150 mg/kg mc./dobę (5,6-krotny margines ekspozycji mierzonej na podstawie AUC).

W badaniu przed/pourodziowej toksyczności rozwojowej, w którym oceniano skutki doustnego podawania rilzabrutynibu, wartość NOAEL w ocenie toksyczności ogólnoustrojowej u matki (pokolenie F0) wynosiła 50 mg/kg mc./dobę (HED 8,1 mg/kg mc./dobę).

Za wartość NOAEL w ocenie toksyczności noworodkowej/rozwojowej w pokoleniu F1 uznano 150 mg/kg mc./dobę (HED 24,2 mg/kg/dobę), a w ocenie toksyczności dla układu rozrodczego w pokoleniu F1, toksyczności reprodukcyjnej w pokoleniu F1 i toksyczności zarodkowej w pokoleniu F2 – 300 mg/kg mc./dobę (HED 48 mg/kg mc./dobę).

Inne badania toksyczności

Rilzabrutynib nie wykazywał jakiegokolwiek potencjału fototoksycznego w teście fototoksyczności *in vitro* wychwyty czerwieni obojętnej przez fibroblasty mysie 3T3.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460(i))
Krospowidon (typu A) (E 1202)
Sodu stearylofumarany

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały, nieprzezroczysty blister z polichlorku winylu (PVC)/polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i aluminium w składanych kartach blistrowych z symbolami słońca/księżycy, zawierający 28 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

Każdy blister w opakowaniu składanym zawiera 28 tabletek powlekanych.

Każde opakowanie zawiera:

- 28 tabletek powlekanych
- 56 tabletek powlekanych (2 karty blistrowe po 28)
- 196 tabletek powlekanych (7 kart blistrowych po 28).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/EC i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy WAYRILZ jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci, u których planowane jest stosowanie produktu leczniczego WAYRILZ, uzyskają dostęp/otrzymują poniższy materiał edukacyjny:

- Karta pacjenta (dołączona do każdego opakowania, wraz z ulotką dla pacjenta)

1. Materiał edukacyjny dla pacjenta:

1.1 Karta pacjenta:

Karta pacjenta jest zgodna z oznakowaniem produktu leczniczego i zawiera poniżej kluczowe informacje:

- Rilzabrutynibu nie należy stosować u kobiet w ciąży.
- Aby ograniczyć potencjalne ryzyko narażenia w okresie ciąży, należy zastosować się do poniższych zaleceń:
 - Przed rozpoczęciem leczenia rilzabrutynibem należy wykonać test ciążowy.
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia rilzabrutynibem oraz przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.
 - Rilzabrutynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Dlatego należy stosować niehormonalną metodę antykoncepcji lub zalecić partnerowi stosowanie barierowej metody antykoncepcji.
 - W przypadku wystąpienia ciąży w trakcie leczenia rilzabrutynibem należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego rilzabrutynib.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności konsultacji z pracownikiem fachowego personelu medycznego w zakresie antykoncepcji podczas stosowania rilzabrutynibu.
- Pacjent powinien zapoznać się z ulotką dla pacjenta, aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania rilzabrutynibu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (z Blue Box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WAYRILZ 400 mg tabletki powlekane
rilzabrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg rilzabrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1974/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/25/1974/002 56 tabletek powlekanych
EU/1/25/1974/003 196 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

WAYRILZ 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

ZEWNĘTRZNA CZĘŚĆ KARTY BLISTROWEJ (bez Blue Box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WAYRILZ 400 mg tabletki powlekane
rilzabrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg rilzabrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

1. Naciśnij i przytrzymaj tutaj
2. Wyciągnij blister

Instrukcja otwierania:

[Obrazek z instrukcją otwierania]

Naciśnij i przytrzymaj przycisk (1), jednocześnie wyciągając blister (2).

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

WAYRILZ 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB PASKACH

WEWNĘTRZNA CZĘŚĆ KARTY BLISTROWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WAYRILZ 400 mg tabletki powlekane
rilzabrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Przyjmować doustnie jedną tabletkę dwa razy na dobę.

Dzień

Pon.

Wt.

Śr.

Czw.

Pt.

Sob.

Ndz.

Symbol słońca/księżyca

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB PASKACH

FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Karta pacjenta

Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet stosujących produkt leczniczy WAYRILZ (rilzabrutynib)

Imię i nazwisko lekarza prowadzącego leczenie:

Numer telefonu lekarza prowadzącego leczenie:

Ciąża

- Tego leku nie należy stosować w czasie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia rilzabrutynibem, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy wykonać test ciążowy.
- Przed rozpoczęciem stosowania tego leku, pacjentka powinna zwrócić się do lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko.

Antykoncepcja

- Nie wiadomo, czy rilzabrutynib wpływa na skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych.
- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie otrzymywania tego leku i w ciągu miesiąca po jego zakończeniu, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia.
- Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu hormonalnych leków antykoncepcyjnych.

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania rilzabrutynibu, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

WAYRILZ 400 mg tabletki powlekane rilzabrutynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek WAYRILZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WAYRILZ
3. Jak przyjmować lek WAYRILZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek WAYRILZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek WAYRILZ i w jakim celu się go stosuje

Lek WAYRILZ zawiera substancję czynną rilzabrutynib. Należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona.

Lek WAYRILZ stosuje się w leczeniu osób dorosłych z małopłytkowością immunologiczną (ang. *immune thrombocytopenia*, ITP) w przypadku niewystarczającej skuteczności wcześniejszego leczenia. Małopłytkowość immunologiczna jest chorobą autoimmunologiczną, w której własny układ odpornościowy organizmu atakuje i niszczy płytki krwi w krwiobiegu, co powoduje odczuwanie zmęczenia i zwiększa ryzyko krwawienia. Płytki krwi są potrzebne do tworzenia skrzepów i zatrzymywania krwawień.

Substancja czynna leku WAYRILZ, rilzabrutynib, działa poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona, białka w organizmie, które odgrywa rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego (mechanizmów obronnych organizmu). Poprzez blokowanie tego białka, lek WAYRILZ może zmniejszyć niszczenie płytek krwi i pomóc zwiększyć liczbę zdrowych płytek krwi w organizmie. Pomaga to zmniejszyć ryzyko wystąpienia krwawień.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WAYRILZ

Kiedy nie stosować leku WAYRILZ

- jeśli pacjent ma uczulenie na rilzabrutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy omówić z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma zakażenie lub gdy często powtarzają się zakażenia.
- pacjent ma problemy z wątrobą.
- pacjent ma chorobę serca, znaną jako wrodzony zespół krótkiego odstępu QT lub ten zespół występował w jego rodzinie. Stosowanie rilzabrutynibu może doprowadzić do pogorszenia tego stanu.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek WAYRILZ a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, szczególnie jeśli są to leki z poniższej listy, ale nie jest ograniczona tylko do nich. Wynika to stąd, że rilzabrutynib może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre inne leki. Również niektóre inne leki mogą mieć wpływ na sposób działania rilzabrutynibu.

- Leki, które mogą zwiększać stężenie rilzabrutynibu we krwi, a tym samym nasilać działania niepożądane:
 - rytonawir, itakonazol i flukonazol (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych i grzybiczych)
 - klarytromycyna i erytromycyna (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
 - werapamil i diltiazem (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego)
- Leki, które mogą zmniejszać stężenie rilzabrutynibu we krwi, a tym samym osłabiać jego skuteczność:
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
 - karbamazepina i fenytoina (leki przeciwpadaczkowe i stabilizujące nastrój)
 - inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol oraz pantoprazol (stosowane w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego lub zgagi)
 - Jeśli konieczne jest leczenie lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego, należy rozważyć zastosowanie leku blokującego receptory H₂, takich jak famotydyna i cymetydyna lub leków zobojętniających kwas żołądkowy (stosowanych w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego). Rilzabrutynib należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem tych leków.
- Leki, których stężenie we krwi może zostać zwiększone przez rilzabrutynib, co może nasilać ich działania niepożądane. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z rilzabrutynibem:
 - midazolam (stosowany w leczeniu napadów padaczkowych (drgawek) lub padaczki)
 - cyklosporyna i takrolimus (stosowane w celu zmniejszenia reakcji immunologicznych i zapobiegania odrzuceniu przeszczepionych narządów)
 - digoksyna (stosowana w leczeniu nieprawidłowego rytmu serca lub zaburzeń rytmu serca)
- Leki, które mogą być mniej skuteczne podczas jednoczesnego stosowania z rilzabrutynibem:
 - hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie wiadomo, czy rilzabrutynib wpływa na skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcji.

Stosowanie leku WAYRILZ z jedzeniem

Nie należy przyjmować tego leku z grejpfrutami, karambolami i produktami zawierającymi te owoce oraz z pomarańczami sewilejskimi (gorzkimi). Wynika to stąd, że mogą one zwiększać stężenie leku we krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy wykonać test ciążowy. Przed zastosowaniem tego leku należy omówić z lekarzem, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub planuje zajść w ciążę.

Nie należy stosować tego leku w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia rilzabrutynibem należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo, czy rilzabrutynib wpływa na skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie otrzymywania tego leku i w ciągu miesiąca po jego zakończeniu, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowanych hormonalnych lekach antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem tego leku; pacjentka wraz z lekarzem muszą zdecydować, czy powinna karmić piersią, czy będzie otrzymywać ten lek, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania tego leku dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy po zastosowaniu tego leku, powinno unikać się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek WAYRILZ zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek WAYRILZ zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110)

Lak aluminiowy żółcień chinolinowej jest barwnikiem, który może wywoływać reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek WAYRILZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku należy przyjmować

Zalecana dawka to 400 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 400 mg dwa razy na dobę).

Nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania tego leku, chyba że tak zaleci lekarz lub farmaceuta.

Przyjmowanie tego leku

- Lek można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi biegunka, nudności lub ból w obrębie brzucha (jamy brzusznej), przyjmowanie leku z jedzeniem może zmniejszyć nasilenie tych działań niepożądanych.
- Tabletki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno dzielić, rozkruszać ani rozgryzać.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku WAYRILZ

W przypadku przyjęcia dawki leku większej niż zalecana należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Mogą wystąpić możliwe działania niepożądane (patrz punkt 4).

Pominięcie przyjęcia leku WAYRILZ

- W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć jak najszybciej tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia.
- Pomiętą dawkę i następną zaplanowaną dawkę należy przyjąć w odstępie dłuższym niż 2 godziny.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, kiedy przyjąć następną dawkę.

Przerwanie przyjmowania leku WAYRILZ

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane – niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- COVID-19. Objawy obejmują gorączkę, dreszcze, kaszel, trudności w oddychaniu, ból gardła lub nagłą utratę węchu lub smaku.
- Zakażenie płuc (zapalenie płuc). Objawy obejmują duszność, ból w klatce piersiowej oraz kaszel z odkrztuszaniem przebarwionej wydzieliny.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Częste lub luźne stolce (biegunka)
- Zakażenia błony śluzowej nosa i gardła (nieżyt nosa i gardła)
- Mdłości (nudności)
- Ból głowy
- Ból brzucha
- COVID-19
- Bóle stawów (artralgia)

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- Zawroty głowy
- Wymioty
- Niestrawność (dyspepsja)
- Kaszel
- Wysypka skórna

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek WAYRILZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i opakowaniu składanym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek WAYRILZ

Substancją czynną leku jest rilzabrutynib. Każda tabletką powlekana zawiera 400 mg rilzabrutynibu. Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E 460(i)), krospowidon (typu A) (E 1202), sodu stearylofumarany.
- Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E 1203), makrogol (E 1521), tytanu dwutlenek (E 171), talk (E 553b), żółcień pomarańczowa FCF (E 110) (patrz punkt 2 „Lek WAYRILZ zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110)”).

Jak wygląda lek WAYRILZ i co zawiera opakowanie

Lek WAYRILZ jest pomarańczową tabletką powlekaną w kształcie kapsułki o wymiarach 16,6 x 8,1 mm, z napisem „P” po jednej stronie i „400” po drugiej stronie.

Lek WAYRILZ jest dostępny w blistrze zawierającym 28 tabletek powlekanych w karcie blistrowej. Na każdym blistrze znajdują się symbole słońca/księżycy, które pomagają przyjąć dawkę o właściwej godzinie – słońce oznacza dawkę poranną, a księżyc dawkę wieczorną. Blistry z symbolem słońca i księżycy zawierają ten sam lek.

Każde pudełko tekturowe zawiera 28 tabletek powlekanych w 1 karcie blistrowej, 56 tabletek powlekanych w 2 kartach blistrowych lub 196 tabletek powlekanych w 7 kartach blistrowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Holandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.