

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WAYRILZ 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg рилзабрутиниб (rilzabrutinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 0,8 mg сънсет жълто FCF (E 110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжева таблетка с форма на капсула, с размер 16,6 x 8,1 mm, с вдлъбнато релефно означение „R“ от едната страна и „400“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

WAYRILZ е показан за лечение на имунна тромбоцитопения (immune thrombocytopenia, ИТР) при възрастни пациенти, които са рефрактерни на други лечения (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на хематологични заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза рилзабрутиниб е 400 mg два пъти дневно.

Употреба с инхибитори или индуктори на CYP3A и средства, намаляващи стомашната киселинност

Препоръчителната употреба с инхибитори или индуктори на цитохром P450 3A (CYP3A) и средства, намаляващи стомашната киселинност, е представена в Таблица 1 (вж. точка 4.5).

Таблица 1: Употреба с инхибитори или индуктори на CYP3A и средства, намаляващи стомашната киселинност

	Едновременно прилаган лекарствен продукт	Препоръчителна употреба
CYP3A инхибитори	Силен и умерен CYP3A инхибитор	Избягвайте едновременно приложение на рилзабрутиниб с умерени или силни инхибитори на CYP3A. Ако тези инхибитори ще се използват краткосрочно (като например антиинфекциозни средства до седем дни), прекъснете приема на рилзабрутиниб. Избягвайте едновременно приложение на грейпфрут, карамбола и продукти, съдържащи тези плодове, както и севилски портокали с рилзабрутиниб, тъй като те са умерени или силни инхибитори на CYP3A.
	Слаб CYP3A инхибитор	Без корекция на дозата.
CYP3A индуктори	Силни и умерени CYP3A индуктори	Избягвайте едновременно приложение на рилзабрутиниб с умерени или силни индуктори на CYP3A.
	Слаб CYP3A индуктор	Без корекция на дозата.
Средства, намаляващи стомашната киселинност	Инхибитори на протонната помпа (ИПП)	Избягвайте едновременно приложение на рилзабрутиниб с ИПП.
	H2-рецепторни антагонисти или антиациди	Ако е необходимо лечение със средство намаляващо стомашната киселинност, обмислете употребата на H2-рецепторен антагонист или антиацид. Приемайте рилзабрутиниб поне 2 часа преди да приемете H2-рецепторен антагонист или антиацида.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза рилзабрутиниб, пациентите трябва да я приемат възможно най-скоро в същия ден, като се върнат към редовния график на следващия ден. Пропуснатата доза и следващата редовна доза по график трябва да се приемат с интервал от повече от 2 часа. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсира пропуснатата доза.

Прекратяване на лечението

Лечението с рилзабрутиниб трябва да се прекрати след 12 седмици терапия с рилзабрутиниб, ако броят на тромбоцитите не се увеличи до ниво, достатъчно за избягване на клинично значимо кървене.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Рилзабрутиниб не е проучван в клинични изпитвания при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Рилзабрутиниб не е проучван в клинични изпитвания при пациенти с тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. При пациенти с умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане, рилзабрутиниб не трябва да се прилага (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на рилзабрутиниб при деца и юноши под 18-годишна възраст с ИТР не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Рилзабрутиниб е за перорално приложение.

Таблетките могат да се приемат приблизително по едно и също време всеки ден със или без храна (вж. точка 5.2). При пациенти, които изпитват стомашно-чревни симптоми, приемът на рилзабрутиниб с храна може да подобри поносимостта. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели с вода. Таблетките не трябва да се делят, разтрошават или дъвчат, за да се гарантира, че цялата доза е доставена правилно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сериозни инфекции

По време на клиничните проучвания са съобщени сериозни инфекции (включително бактериални, вирусни или гъбични) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват подходящо.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод за контрацепция, докато приемат рилзабрутиниб (вж. точка 4.6). Статусът на жените с детероден потенциал, относно бременност трябва да се провери преди започване на лечението.

Чернодробно увреждане

Рилзабрутиниб не трябва да се прилага при пациенти с умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Билирубинът и трансаминазите трябва да се изследват в началото на лечението и според клиничните показания

по време на лечението с рилзабрутиниб. При пациенти, които покажат отклонения в чернодробни показатели след прием на рилзабрутиниб, продължете да наблюдавате за отклонения в чернодробните показатели, както и за клинични признаци и симптоми, според клиничните показания.

Скъсяване на QT интервала

В клиничните изпитвания при пациенти с ИТР не са наблюдавани клинично значими промени в QTc интервала. В обстойно проучване за QT рилзабрутиниб е довел до скъсяване на QTc интервала (вж. точка 5.1). Въпреки че основният механизъм и значението на тази находка за безопасността не са известни, клиницистите трябва да бъдат внимателни, когато предписват рилзабрутиниб на пациенти с риск от по-нататъшно скъсяване на QTc интервала (напр. синдром на вроден скъсен QT интервал или пациенти с фамилна анамнеза за такъв синдром).

Помощни вещества

Сънсет жълто FCF

Този лекарствен продукт съдържа азобагрилото сънсет жълто FCF (E 110), което може да причини алергични реакции.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рилзабрутиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A.

Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на рилзабрутиниб

Едновременното приложение на рилзабрутиниб с умерен или силен CYP3A инхибитор повишава плазмените концентрации на рилзабрутиниб. Повишените концентрации на рилзабрутиниб могат да увеличат риска от нежелани реакции на рилзабрутиниб.

CYP3A инхибитори

Едновременното приложение със силен CYP3A инхибитор (ритонавир) увеличава C_{max} на рилзабрутиниб приблизително 5 пъти и AUC 8 пъти при здрави индивиди.

Избягвайте едновременното приложение на умерени или силни CYP3A инхибитори (напр. ритонавир, кларитромицин, итраконазол, еритромицин, флуконазол, верапамил, дилтиазем) с рилзабрутиниб. Ако тези инхибитори ще се използват краткосрочно (като например антиинфекциозни средства за седем дни или по-малко), прекъснете приема на рилзабрутиниб (вж. точка 4.2).

Избягвайте едновременното приложение на грейпфрут, карамбола и продукти, съдържащи тези плодове, както и севилски портокали с рилзабрутиниб, тъй като те са умерени или силни инхибитори на CYP3A.

P-гlikопротеин (P-gp) инхибитори

След едновременно приложение на рилзабрутиниб със силен P-gp инхибитор (хинидин), е наблюдавано умерено повишаване на експозицията на рилзабрутиниб с 12,7% за AUC, в сравнение с рилзабрутиниб самостоятелно.

Средства, които могат да намалят плазмените концентрации на рилзабрутиниб

Едновременното приложение на рилзабрутиниб с умерени или силни индуктори на CYP3A намалява плазмените концентрации на рилзабрутиниб. Едновременното приложение с ИПП намалява плазмените концентрации на рилзабрутиниб. Намалените плазмени концентрации на рилзабрутиниб могат да намалят ефикасността на рилзабрутиниб.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение със силен индуктор на CYP3A (рифампицин) намалява C_{max} и AUC на рилзабрутиниб с около 80% при здрави индивиди.

Избягвайте едновременното приложение на рилзабрутиниб с умерени или силни индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, рифампицин, фенитоин) (вж. точка 4.2.)

Средства, намаляващи стомашната киселинност

Разтворимостта на рилзабрутиниб намалява с повишаване на рН. Едновременното приложение с ИПП (езомепразол) намалява AUC на рилзабрутиниб с 51% при здрави индивиди. Едновременното приложение на рилзабрутиниб с H₂-рецепторен антагонист (фамотидин) намалява AUC на рилзабрутиниб с приблизително 36% и не се наблюдава значителна промяна в експозицията на рилзабрутиниб, ако рилзабрутиниб е приложен поне 2 часа преди фамотидин.

Избягвайте едновременното приложение на рилзабрутиниб с ИПП. Ако е необходимо лечение със средство намаляващо стомашната киселинност, обмислете употребата на H₂-рецепторен антагонист. Рилзабрутиниб трябва да се прилага поне 2 часа преди прием на H₂-рецепторен антагонист (вж. точка 4.2). Ефектът от повишаване на стомашното рН с антиациди върху фармакокинетиката на рилзабрутиниб не е проучен и може да е подобен на този, наблюдаван при фамотидин (H₂-рецепторен антагонист). Поради това се препоръчва да се приема рилзабрутиниб поне 2 часа преди приема на антиацида.

Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от рилзабрутиниб

CYP3A субстрати

Рилзабрутиниб е едновременно *in vitro* инхибитор и индуктор на ензима CYP3A4. Едновременното приложение на единична доза от 400 mg рилзабрутиниб със субстрат на CYP3A (мидазолам) увеличава експозицията на субстрата 1,7 пъти при здрави индивиди. Когато мидазолам е приложен 2 часа след дозата рилзабрутиниб, е наблюдавано увеличение на експозицията на мидазолам приблизително 2,2 пъти. Ефектът от схема с многократно прилагане на рилзабрутиниб върху активността на CYP3A4 не е оценяван в клинични изпитвания. Трябва да се подхожда с повишено внимание, ако рилзабрутиниб се прилага едновременно със субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен диапазон (напр. циклоспорин).

Субстрати на транспортери

Рилзабрутиниб е показал потенциал да инхибира транспортерите P-gp, BCRP и OATP1B3 *in vitro*. Съществува възможен риск от лекарствени взаимодействия, поради което е необходимо повишено внимание при едновременно приложение на рилзабрутиниб с чувствителни субстрати на P-gp, BCRP или OATP1B3 с тесен терапевтичен диапазон (напр. дигоксин, циклоспорин, такролимус) (вж. точка 5.2).

Хормонални контрацептиви

Ефектът на рилзабрутиниб върху плазмените концентрации на хормоналните контрацептиви не е известен. Поради това жени с детероден потенциал трябва да използват алтернативен

нехормонален или допълнителен високоефективен метод за контрацепция по време на лечението и поне 1 месец след прекратяване на приема на рилзабрутиниб (вж. точка 4.6).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с рилзабрутиниб и в продължение на 1 месец след спиране на лечението (вж. точка 4.5 относно потенциалното взаимодействие с хормонални контрацептиви). Статусът на жените с детероден потенциал, относно бременност трябва да се провери преди започване на лечението.

Бременност

Рилзабрутиниб не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Въз основа на наличните неклинични проучвания при животни може да съществува риск за фетуса (вж. точка 5.3). Няма налични данни от употребата на рилзабрутиниб при бременни жени.

Кърмене

Няма налични данни за наличието на рилзабрутиниб или негови метаболити в кърмата, ефекти върху образуването на мляко или върху кърмачето. Не могат да се направят заключения дали рилзабрутиниб е безопасен или не по време на кърмене. Рилзабрутиниб трябва да се използва по време на кърмене само ако потенциалните ползи за майката надвишават потенциалните рискове, включително тези за кърмачето.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на рилзабрутиниб върху фертилитета при хора. Ефектите на рилзабрутиниб върху фертилитета при мъжките и женските плъхове са проучени в дози до 300 mg/kg/ден [еквивалентна доза при хора (Human Equivalent Dose, HED) 48 mg/kg/ден]. Проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рилзабрутиниб може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи рилзабрутиниб, е съобщено за лека замаяност и това трябва да се има предвид при оценката на способността на пациента да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са диария (34,5%), гадене (25,4%), главоболие (18,3%), коремна болка (15,8%), COVID-19 (15,5%), назофарингит (11,6%) и артралгия (11,3%). Най-честите нежелани реакции, довели до прекратяване на приема на рилзабрутиниб, които са настъпили при 2 пациенти (0,7%), са диария, гадене, главоболие и пневмония.

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, следните честоти на нежеланите реакции са базирани на 284 пациенти с ИТР с експозиция на рилзабрутиниб в клиничните изпитвания фаза 1/2 и фаза 3 (вж. точка 5.1). Медианата на продължителността на експозиция е била 6,6 месеца (диапазон: <1 месец до 70,8 месеца).

Нежеланите реакции са организирани според основния системо-органен клас (СОК) за всеки предпочитан термин по MedDRA. Нежеланите реакции са подредени по честота във всеки СОК и са представени по ред на намаляваща сериозност. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данните не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота (всички степени)
Инфекции и инфестации	COVID-19	Много чести
	Назофарингит	Много чести
	Пневмония*	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Атралгия	Много чести

*при аспергилоза в 2 случая

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Сред пациентите с експозиция на рилзабрутиниб най-честите нежелани реакции, свързани с инфекции, са COVID-19 (15,5%) и назофарингит (11,6%). По-голямата част от инфекциите са степен 1 или 2 и са отшумявали в рамките на 8 дни. За тези, които са получили нежелана реакция инфекция, медианата на времето до поява е била 2,9 месеца (диапазон 1 ден; 41,7 месеца). В двойнослепия период на проучването LUNA-3 степен 2 или по-висока е настъпила съответно при 17,3% и 14,5% в групата на рилзабрутиниб и групата на плацебо. Степен 3 или по-висока е настъпила при 3,8% в групата на рилзабрутиниб и няма такава в групата на плацебо. В двойнослепия период на проучването LUNA-3 сериозна нежелана реакция степен 3 или по-висока, под формата на инфекция, е настъпила при 2 (1,5%) пациенти в групата на рилзабрутиниб, включително летален случай на пневмония при аспергилоза, и COVID-19, и не е настъпила при нито един пациент в групата на плацебо.

Стомашно-чревни нарушения

Сред пациентите, приемащи рилзабрутиниб, най-честите нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт са диария (34,5%), гадене (25,4%) и коремна болка (15,8%). По-голямата част от реакциите от страна на стомашно-чревния тракт са степен 1 и са отшумели с медиана на продължителност 19 дни за гадене, 12 дни за коремна болка и приблизително 7 дни за диария. За тези, които са имали нежелана реакция от страна на стомашно-чревния тракт, медианата на времето до поява на нарушения от страна на стомашно-чревния тракт е била 4 дни (диапазон 1 ден; 12,7 месеца).

Обрив

Сред пациентите, приемащи рилзабрутиниб, обривът (включително макулопапулозен обрив, папулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, еритем, еритема нодозум, уртикария) не е бил сериозен. Всички са били степен 1 или 2. За тези, които са имали нежелана реакция обрив, медианата на времето до поява е била 3,4 месеца (диапазон: 6 дни; 57,7 месеца).

Друга специална популация

Старческа възраст

Сред пациентите, приемащи рилзабрутиниб (n=284), 51 (17,9%) пациенти са били на 65-годишна възраст или по-възрастни. При тези пациенти в старческа възраст 2 (3,9%) пациенти са имали сериозни нежелани реакции, свързани с пневмония. При пациентите под 65-годишна възраст 3 (1,3%) пациенти са имали сериозни нежелани реакции пневмония и COVID-19.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране на рилзабрутиниб. В случай на предозиране, внимателно наблюдавайте пациента за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно проведете подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: все още не е определена, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК) е вътреклетъчна сигнална молекула на В-клетките и вродените имунни клетки. В В-клетките ВТК сигнализацията води до преживяемост, пролиферация и съзряване на В-клетките. Във вродените имунни клетки ВТК участва във възпалителни пътища, които включват сигнални пътища на Toll-подобните рецептори и на Fc гама рецепторите и активиране на NLRP3 инфламазомата.

Рилзабрутиниб е селективен, ковалентен, обратим инхибитор на ВТК, с индивидуално определено време на задържане към ВТК за намаляване на ефектите извън таргета. При ИТР рилзабрутиниб осъществява терапевтичния си ефект чрез модулиране на имунния отговор по различни пътища чрез инхибиране на активирането на В-клетките, прекъсване на FcγR медираната фагоцитоза, и потенциално облекчаване на хроничното възпаление, свързано с ИТР.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

В проучването „Thorough QT Study“, едновременно приложение на 400 mg рилзабрутиниб и инхибитор на CYP3A (ритонавир) е довело до плазмена експозиция 8 пъти по-висока от тази на рилзабрутиниб самостоятелно. При тези условия не е наблюдавано удължаване на средния QTc интервал с клинично значим ефект. В същото проучване е наблюдавано зависимо от концентрацията скъсяване на QTc интервала с максимално скъсяване от -10,2 ms (90% CI: -12,24; -8,16) след супратерапевтична доза (комбинация от рилзабрутиниб и ритонавир 100 mg)]. Скъсяването е по-малко [-7,3 ms (90% CI: -9,33; -5,19)] при доза рилзабрутиниб 400 mg два пъти дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на рилзабрутиниб при възрастни пациенти с първична персистираща или хронична имунна тромбоцитопения (immune thrombocytopenia, ИТР) са оценени в рандомизирано, двойносляпо (double-blind, DB), плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване фаза 3, състоящо се от 24 седмици заслепено лечение, последвано от отворен (open-label, OL) период от 28 седмици и период на дългосрочно продължение (long-term extension, LTE), през които всички пациенти са получавали рилзабрутиниб (проучване LUNA 3). Пациентите, включени в това проучване, не са имали устойчив отговор нито към интравенозен имуноглобулин (IVIg/анти-D), нито към кортикостероид (corticosteroid, CS) или са имали документирана непоносимост или недостатъчен отговор към който и да е подходящ курс на стандартна терапия за ИТР.

Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават рилзабрутиниб или плацебо, а рандомизацията е стратифицирана по отношение на предходна спленектомия и тежестта на тромбоцитопенията.

Съпътстващи лекарствени продукти за ИТР [перорален CS и/или агонист на тромбопоеитиновия рецептор (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)] са били разрешени в установени дози поне 2 седмици преди началото на проучването и през целия DB период. Спасителна терапия е била разрешена.

Само пациентите, които са се повлияли през първите 12 седмици от DB периода, е можело да продължат DB лечението до 24-та седмица, преди да влязат в OL периода. Тези, които не са се повлияли, е можело да влязат в OL периода на 13-та седмица или да прекратят участието си в проучването. След завършване на OL периода отговарящите на условията пациенти е можело да продължат в LTE периода.

В проучването LUNA 3 202 пациенти са били рандомизирани и лекувани, 133 в групата на рилзабрутиниб и 69 в групата на плацебо. На изходното ниво, медианата на възрастта е била 47 години (диапазон: от 18 до 80 години), 62,9% са били жени, 61,9% са били от бялата раса и 31,7% са били азиатци. От 202 пациенти 15,8% (рилзабрутиниб) и 21,7% (плацебо) са били на 65 и повече години, докато 4,5% (рилзабрутиниб) и 4,3% (плацебо) са били на 75 и повече години.

На изходното ниво мнозинството (92,6%) от пациентите са имали хронична ИТР, с медиана на времето от поставянето на диагнозата ИТР 7,69 години (диапазон: 0,3; 52,2 години), а 27,7% са претърпели спленектомия. Медианата на броя тромбоцити е била 15 300/ μ l, като почти половината (48%) е била под 15 000/ μ l. Двадесет и четирима (11,9%) пациенти са имали само една предходна терапия, а 178 (88,1%) пациенти са имали ≥ 2 предходни терапии. Медианата на броя предходни терапии, включително спленектомия, е била 4 (диапазон: от 1 до 15). Предходните терапии за ИТР са варирали, като най-честите са били CS (95,5%), TPO-RAs (68,8%), IVIg или анти-D имуноглобулини (55,4%) и анти-CD20 моноклонално анти тяло/ритуксимаб (35,1%). Освен това на изходното ниво 65,8% от пациентите са

получавали както CS, така и TPO-RAs. Изходните характеристики като цяло са били сходни и в двете групи.

По време на DB периода, медианата на продължителност на експозицията е била 98 дни (диапазон: от 22 до 182) и 84 дни (диапазон: от 17 до 173) съответно за групата на рилзабрутиниб и групата на плацебо. Кумулативната продължителност на лекарствена експозиция е била съответно 44,3 пациентогодини и 17,9 пациентогодини за групата на рилзабрутиниб и групата на плацебо. Всички пациенти, лекувани с рилзабрутиниб, са получавали 400 mg два пъти дневно. Освен това 39,8% от пациентите са получавали рилзабрутиниб без CS или TPO-RA, 25,6% са получавали рилзабрутиниб и CS, 18,8% са получавали рилзабрутиниб и TPO-RA, а 15,8% са получавали рилзабрутиниб, както и CS и TPO-RA.

През първите 12 седмици от DB периода 85 (63,9%) пациенти и 22 (31,9%) пациенти съответно в групата на рилзабрутиниб и групата на плацебо са постигнали отговор по отношение на броя на тромбоцитите ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ или между $30\,000/\mu\text{l}$ и $< 50\,000/\mu\text{l}$ и удвояване спрямо изходното ниво). Сред пациентите, които са се повлияли по време на DB периода, медианата на времето до повлияване на тромбоцитите е била съответно 15 дни и 50 дни за групата на рилзабрутиниб и групата на плацебо. Тези, които са постигнали повлияване на броя на тромбоцитите до 13-та седмица, са били подходящи да продължат DB периода. Петдесет и петима (41,4%) и 55 (79,7%) пациенти, съответно в групите на рилзабрутиниб и плацебо, са прекратили DB периода поради непостигане на предварително определените критерии за тромбоцитен отговор и/или поради липса на отговор според преценката на изследователя. Тези участници са били отчетени като „неуспех на лечението“ в анализа на първичните крайни точки.

В проучването LUNA 3 първичната крайна точка е била траен тромбоцитен отговор. Траен тромбоцитен отговор е постигането на седмичен брой тромбоцити $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ за поне 8 от последните 12 седмици на 24-седмичния DB период при липса на спасителна терапия. Делът на пациентите, постигнали траен отговор, е значително по-висок в групата на рилзабрутиниб (23,3%) сравнено с групата на плацебо (0%) по време на DB периода (вж. таблица 3 за резултатите от проучването). Числено по-висок процент пациенти, получили рилзабрутиниб със съпътстваща CS и/или TPO-RA терапия, са имали траен тромбоцитен отговор (27,5%) в сравнение с тези, приемащи рилзабрутиниб като монотерапия (17%).

Ключовите вторични крайни точки включват персистиране на тромбоцитния отговор, начало на клиничен отговор, използване на спасителна терапия и съобщен от пациентите резултат, свързан с кръвене (вж. Таблица 3 за резултатите от проучването).

Таблица 3: Резултати от проучването LUNA 3 по време на 24-седмичния DB период – популация възрастни с ИТТ

Резултати от проучването	Статистика	Рилзабрутиниб 400 mg два пъти дневно (N=133)	Плацебо (N=69)
Траен отговор на тромбоцитите¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95% CI	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Разлика в риска (95% CI) спрямо плацебо	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-стойност < 0,0001		
Брой седмици с тромбоцитен отговор			
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ или между $30\,000/\mu\text{l}$ и $< 50\,000/\mu\text{l}$ ²	Средна LS ⁴ стойност (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Разлика в средната LS	6,46 (0,782)	

	стойност (SE) спрямо плацебо		
	95% CI	4,923; 7,990	
	p-стойност < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	Средна LS стойност (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Разлика в средната LS стойност (SE) спрямо плацебо	6,31 (0,776)	
	95% CI	4,787; 7,831	
	p-стойност < 0,0001		
Време до първи тромбоцитен отговор²	Среден брой дни до първия тромбоцитен отговор (95% CI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-стойност < 0,0001		
Изискващи спасителна терапия	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Среден брой дни до първото използване на спасителна терапия (95% CI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Коефициент на риск (95% CI) спрямо плацебо	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-стойност = 0,0007		
Промяна спрямо изходното ниво в IBLs скор⁶ на 25-та седмица	Средна LS стойност (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Разлика в средната LS стойност (SE) спрямо плацебо	-0,087 (0,0251)	
	95% CI	-0,1358; -0,0373	
	p-стойност = 0,0006		

¹ Дефиниран като дял на участниците, способни да постигнат брой на тромбоцитите ≥ 50 000/μl за ≥ две трети от поне 8 непропуснати седмични планирани измервания на тромбоцитите през последните 12 седмици от 24-седмичния заслепен период на лечение при липса на спасителна терапия, при условие че поне 2 непропуснати седмични планирани измервания на тромбоцитите са ≥ 50 000/μl през последните 6 седмици от 24-седмичния заслепен период на лечение.

² Брой на тромбоцитите ≥ 50 000/μl или между 30 000 μl и <50 000/μl и поне удвоен спрямо изходното ниво при липса на спасителна терапия.

³ Брой на тромбоцитите ≥ 30 000/μl и поне удвоен спрямо изходното ниво при липса на спасителна терапия.

⁴ LS: Метод на най-малките квадрати

⁵ NR: Не е достигнато

⁶ Скалата за кървене при ITP (ITP Bleeding Scale, IBLs) е въпросник за оценка на кървенето, със скорове от 0 до 2, като по-високите скорове показват по-голямо наличие на изразено кървене; средна стойност за всички анатомични места.

След DB периода 180 пациенти са включени в OL периода (115 пациенти от групата на рилзабрутиниб и 65 пациенти от групата на плацебо в DB периода) с кумулативна продължителност на лекарствена експозиция от 75,6 пациентогодини. От тези 180 пациенти 115 пациенти са завършили 28-седмичния OL период.

В OL периода 14/65 (21,5%) пациенти от групата на плацебо са постигнали траен отговор след експозиция на рилзабрутиниб, а 10/84 (11,9%) пациенти в групата на рилзабрутиниб са постигнали траен отговор, въпреки че не са постигнали траен отговор по време на DB периода.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с рилзабрутиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ИТР (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Средните C_{max} (%CV) и AUC_{24h} (%CV) в стационарно състояние са оценени съответно на 150 ng/ml (56%) и 1 540 ng.h/ml (57,5%) за популацията с ИТР. Кумулирането, отразено чрез кратната промяна на медианата на максималните концентрации, е 1,3 пъти след прилагане на доза от 400 mg два пъти дневно. Рилзабрутиниб показва приблизително дозопропорционално увеличение на експозицията в дозовия диапазон от 300 mg до 600 mg.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на рилзабрутиниб е 4,73%. Медианата на времето до достигане на пикови плазмени концентрации на рилзабрутиниб (T_{max}) е от 0,5 до 2,5 часа.

Влияние на храната

Не са наблюдавани клинично значими разлики в AUC или C_{max} на рилзабрутиниб след приложение на единична таблетка от 400 mg с храна с високо съдържание на мазнини и калории в сравнение с прилагането на гладно. Полученото T_{max} е удължено с 1,5 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в терминалната фаза (V_z) след интравенозно приложение е 149 l. Свързването на рилзабрутиниб с плазмените протеини *in vitro* е 97,5%, като се свързва главно с човешки серумен албумин, а съотношението кръв/плазма е 0,786.

Биотрансформация

Рилзабрутиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A ензимите.

Елиминиране/екскреция

Рилзабрутиниб се елиминира бързо от плазмата, с $t_{1/2}$ приблизително 3 до 4 часа. След прилагане на единична доза от 400 mg ^{14}C -маркиран рилзабрутиниб, радиоактивността се екскретира предимно с изпражненията (~86%) и в по-малка степен с урината (~5%) и жлъчката (~6%). Приблизително 0,03% от рилзабрутиниб се екскретира непроменен с урината.

Специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ полът, телесното тегло (диапазон 36-140 kg), расата/етническата принадлежност и възрастта (диапазон 12-80 години) не оказват значим ефект върху ФК на рилзабрутиниб. ФК на рилзабрутиниб в китайската и японската популация е подобна на тази в кавказката популация.

Чернодробно увреждане

Експозицията на рилзабрутиниб се увеличава приблизително 1,5 пъти при лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и приблизително 4,5 пъти при умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Рилзабрутиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

Пациенти с лека (60-90 ml/min) или умерена (30-60 ml/min) степен на бъбречно увреждане са участвали в клинични изпитвания на рилзабрутиниб. Популационният фармакокинетичен анализ предполага, че леката или умерената степен на бъбречно увреждане не влияе върху експозицията на рилзабрутиниб.

Инхибиране на транспортери

In vitro е доказано, че рилзабрутиниб е субстрат на P-gp и в по-малка степен потенциално субстрат на BCRP. Рилзабрутиниб не е субстрат на OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP. Рилзабрутиниб показва *in vitro* потенциал да инхибира P-gp, OATP1B1, OATP1B3 и BSEP. Симулациите на PBPK обаче показват, че рилзабрутиниб няма значим ефект върху субстрати на P-gp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 (вж. точка 4.5).

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Плазмена експозиция и свързване с ВТК

Рилзабрутиниб има кратка продължителност на системна експозиция с дълга продължителност на действие върху таргета поради бавната му дисоциация от ВТК. При терапевтични дози при здрави участници се наблюдава трайно свързване с ВТК в моноклеарни клетки от периферна кръв в продължение на 24 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

В 6-месечното токсикологично проучване с многократно прилагане при плъхове, хранопроводът (кръвоизлив), дванадесетопръстникът (кръвоизлив), стомахът (кръвоизлив), мозъкът (възпаление; неутрофилно възпаление), матката (уголемена, пиометра), шийката на матката (уголемена матка), влагалището (уголемена матка) и яйчниците (уголемена матка) са идентифицирани като таргетни органи. Нивото без наблюдавани нежелани реакции (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) е 150 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 4,5 пъти) за мъжките и 50 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 3,7 пъти) за женските. В края на 4-седмичния период на възстановяване не са наблюдавани промени, свързани с рилзабрутиниб, с изключение на мозъка. Не са наблюдавани доказателства за невродегенеративна или клетъчна промяна в мозъка.

В 9-месечно проучване с многократно прилагане при кучета стомахът (повишени интраепителни лимфоцити с лигавична атрофия) и черният дроб (пигмент в Купферовите клетки, хипертрофия на Купферовите клетки и повишаване на ALT и AST) са идентифицирани като таргетни органи. NOAEL в това проучване е определен за 30 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) от 0,4 до 0,5 пъти). В края на 4-седмичния период на възстановяване, с изключение на пигмента в Купферовите клетки, находките, свързани с черния дроб и стомаха, са били претърпели обратно развитие.

Канцерогенност/генотоксичност

Рилзабрутиниб не е мутагенен в *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames), не е кластогенен в *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити, нито е кластогенен в *in vivo* микронуклеарен тест в костен мозък при плъхове.

Рилзабрутиниб не е канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки. В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове са наблюдавани свързани с рилзабрутиниб аденоми и карциноми на щитовидната жлеза при мъжки плъхове при 100 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 2,4 пъти). За неканцерогенна се счита дозата 30 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 0,64 пъти) при мъжките и 5 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 0,13 пъти) при женските. Транскриптомен анализ предполага, че туморите на щитовидната жлеза при плъхове са в резултат на рилзабрутиниб-медирано слушение в поддържането на тиреоидните хормони. Открито е, че този негенотоксичен ефект е специфичен за плъхове, с механизъм, който не се счита за релевантен при хора, следователно потенциалът за тумори на щитовидната жлеза при хора се счита за нисък. В това проучване е отбелязано наблюдение на еритроцитоза, без неопластичен характер, в мезентериалните лимфни възли.

Токсичност на развитието и репродуктивна токсичност

В комбинираното проучване за фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти, свързани с рилзабрутиниб, по отношение на репродуктивните параметри. Счита се, че NOAEL за фертилитета, репродуктивната функция и ранното ембрионално развитие е 300 mg/kg/ден (HED 48 mg/kg/ден), най-високата оценена доза.

В окончателни проучвания за ембриофетална токсичност при плъхове и зайци не е наблюдавана свързана с рилзабрутиниб токсичност за феталното развитие и фетални външни, висцерални или скелетни малформации. NOAEL за ембриофеталното развитие е съответно 300 и 100 mg/kg/ден при плъхове и зайци, като това са били най-високите оценявани дози. Съотношението на експозициите (AUC) при NOAEL за ембриофеталното развитие в сравнение с клиничната експозиция при хора при 400 mg два пъти дневно, е съответно 11,1 и 4,5 пъти при плъхове и зайци. При същите най-високи дозови нива са наблюдавани скелетни вариации с неизвестна значимост. Вариациите се състоят в промяна в броя на гръдните и лумбалните прешлени (плъхове и зайци) и увеличение на честотата на добавъчни двойки ребра (плъхове). Не са наблюдавани такива вариации при дози от 150 mg/kg/ден и 30 mg/kg/ден (което води съответно до 11,9 и 0,24 пъти клиничната експозиция при 400 mg два пъти дневно) съответно при плъхове и зайци. В експлораторно ембриофетално проучване при плъхове, за определяне на диапазона, са наблюдавани повишена постимплантационна загуба и честота на ранна резорбция, както и намалено тегло на фетуса при 500 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 21,8 пъти). Фетални външни, висцерални и скелетни вариации са наблюдавани при 500 mg/kg/ден. Не са наблюдавани малформации при ≤ 150 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 10 пъти). В експлораторно ембриофетално проучване при зайци, за определяне на диапазона, е наблюдавано леко повишаване на честотата на ранна резорбция при 150 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 5,6 пъти). Фетални висцерални промени са наблюдавани при 150 mg/kg/ден (граница на експозиция (AUC) 5,6 пъти).

В проучване за токсичност за пре-/постнаталното развитие, изследващо ефектите на перорално приложен рилзабрутиниб, се счита, че NOAEL за системна токсичност при майката (F0) е 50 mg/kg/ден (HED 8,1 mg/kg/ден). Счита се, че NOAEL за неонатална токсичност/токсичност за развитието в F1 е 150 mg/kg/ден (HED 24,2 mg/kg/ден), а NOAEL за системна токсичност за родителите в F1, репродуктивна токсичност в F1 и ембрионална токсичност в F2 е 300 mg/kg/ден (HED 48 mg/kg/ден).

Други проучвания за токсичност

Рилзабрутиниб не е показал фототоксичен потенциал в *in vitro* 3T3 тест за фототоксичност за поглъщане на неутрално червено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (Е 460(i))
Кросповидон (Тип А) (Е 1202)
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (Е 1203)
Макрогол (Е 1521)
Титанов диоксид (Е 171)
Талк (Е 553b)
Сънсет жълто FCF (Е 110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бял, непрозрачен блистер от поливинилхлорид (PVC)/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)-алуминий в картонена карта тип „портфейл“ със символи слънце/луна, съдържащ 28 филмирани таблетки.

Видове опаковки:

Всяка картотена карта тип „портфейл“ съдържа 28 филмирани таблетки.

Всяка опаковка съдържа:

- 28 филмирани таблетки
- 56 филмирани таблетки (2 картонени карти тип „портфейл“ по 28)
- 196 филмирани таблетки (7 картонени карти тип „портфейл“ по 28).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където WAYRILZ се предлага на пазара, всички пациенти, за които се очаква да използват WAYRILZ, имат достъп/получават следния обучителен материал:

- Карта на пациента (включена във всяка опаковка, заедно с листовката).

1. Обучителен материал за пациента:

1.1 Карта на пациента:

Картата на пациента е съобразена с кратката характеристика и включва следните ключови елементи:

- Рилзабрутиниб не трябва да се използва от бременни жени.
- Описанието как да се намали потенциалният риск от експозиция по време на бременност се основава на следното:
 - Преди започване на лечение с рилзабрутиниб трябва да се направи тест за бременност.
 - Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод за контрацепция по време на лечение с рилзабрутиниб и поне до 1 месец след последната доза.
 - Рилзабрутиниб може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви. Поради това трябва да се използва нехормонален метод за контрацепция или партньорът да използва бариерен метод.
 - Ако настъпи бременност по време на лечение с рилзабрутиниб, незабавно се свържете с Вашия лекуващ лекар.
- Данни за контакт на лекаря, предписващ рилзабрутиниб.
- Жените с детероден потенциал трябва да бъдат инструктирани да говорят със своя медицински специалист относно методите на контрацепция, докато приемат рилзабрутиниб.
- Инструктирайте пациента да прочете листовката за допълнителна информация относно безопасността на рилзабрутиниб.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (с Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WAYRILZ 400 mg филмирани таблетки
рилзабрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg рилзабрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто FCF (E 110).

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1974/001 28 филмирани таблетки
EU/1/25/1974/002 56 филмирани таблетки
EU/1/25/1974/003 196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

WAYRILZ 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (без Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WAYRILZ 400 mg филмирани таблетки
рилзабрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg рилзабрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто FCF (E 110).

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

1. Натиснете и задръжте тук.
2. Извадете блистер-картата.

Указания за отваряне:

[Изображение за указания за отваряне]

Натиснете и задръжте бутона (1), докато изваждате блистер-картата (2).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

WAYRILZ 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ВЪТРЕШНА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WAYRILZ 400 mg филмирани таблетки
рилзабрутиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Приемайте по една таблетка перорално два пъти дневно.

Ден

Пн

Вт

Ср

Чт

Пт

Сб

Нд

Символ слънце/луна

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРНО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WAYRILZ 400 mg
рилзабрутиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:

5. ДРУГО

Карта на пациента

Важна информация за безопасност за жени, приемащи WAYRILZ (рилзабрутиниб)

Име на лекуващия лекар: _____

Телефон на лекуващия лекар: _____

Бременност:

- Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност. Ако настъпи бременност по време на лечение с рилзабрутиниб, свържете се незабавно с Вашия лекуващ лекар.
- Трябва да се направи тест за бременност, преди да започнете да приемате това лекарство.
- Говорете с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Контрацепция:

- Не е известно дали рилзабрутиниб пречи на действието на хормоналните противозачатъчни.
- Трябва да използвате ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на и един месец след приема на това лекарство, за да избегнете забременяване, докато се лекувате с него.
- Уведомете Вашия лекар, ако приемате хормонални противозачатъчни.

*За допълнителна информация относно безопасността на рилзабрутиниб, моля,
вижте листовката с информация за пациента.*

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

WAYRILZ 400 mg филмирани таблетки рилзабрутиниб (rilzabrutinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява WAYRILZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете WAYRILZ
3. Как да приемате WAYRILZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате WAYRILZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява WAYRILZ и за какво се използва

WAYRILZ съдържа активното вещество рилзабрутиниб. Принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на тирозинкиназата на Брутон.

WAYRILZ се използва за лечение на възрастни с имунна тромбоцитопения (ИТП), когато предишните лечения за ИТП не са били достатъчно ефективни. ИТП е автоимунно заболяване, при което имунната система на организма атакува и разрушава тромбоцитите в кръвта, причинява умора и увеличава риска от кървене. Тромбоцитите са необходими, за да спомогнат за образуването на съсиреци и спиране на кървенето.

Активното вещество на WAYRILZ, рилзабрутиниб, действа чрез блокиране на тирозинкиназата на Брутон, белтък в организма, който играе роля в имунната система (защитата на организма). Като блокира този белтък, WAYRILZ може да намали разрушаването на тромбоцитите и да помогне за увеличаване на здравите тромбоцити в организма. Това помага за намаляване на риска от кървене.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете WAYRILZ

Не приемайте WAYRILZ

- ако сте алергични към рилзабрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако:

- имате инфекция или ако често получавате инфекции.
- ако имате проблеми с черния дроб
- имате сърдечно заболяване, познато като синдром на вроден скъсен QT интервал или фамилна анамнеза за такъв синдром. Приемът на рилзабрутиниб може да влоши това заболяване.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при пациенти под 18 години. Безопасността и ефективността на това лекарство в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и WAYRILZ

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено ако приемате някое от следните, но не само. Това се налага, защото рилзабрутиниб може да повлияе на начина, по който действат някои други лекарства. Освен това някои други лекарства могат да повлияят на начина, по който действа рилзабрутиниб.

- Лекарства, които могат да повишат концентрацията на рилзабрутиниб в кръвта и по този начин да увеличат нежеланите реакции
 - ритонавир, итраконазол и флуконазол (използвани за лечение на вирусни и гъбични инфекции)
 - кларитромицин и еритромицин (използвани за лечение на бактериални инфекции)
 - верапамил и дилтиазем (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- Лекарства, които могат да намалят концентрацията на рилзабрутиниб в кръвта и по този начин да намалят ефикасността му
 - рифампицин (използван за лечение на бактериални инфекции)
 - фенитоин и карбамазепин (противогърчово средство и стабилизатор на настроението)
 - инхибитори на протонната помпа, като омепразол, езомепразол, лансопразол и пантопразол (използвани за лечение на киселинен рефлукс или киселини)
 - Ако е необходимо лечение с лекарство, намаляващо стомашната киселинност, обмислете употребата на лекарство, което е H2-блокатор, като фамотидин и циметидин, или антиациди (използвани за лечение на киселинен рефлукс). Приемайте рилзабрутиниб поне 2 часа преди приема на тези лекарства.
- Лекарства, чиято концентрация може да се повиши от рилзабрутиниб и по този начин да се увеличат техните нежелани реакции. Трябва да се внимава, когато тези лекарства се приемат с рилзабрутиниб.
 - мидазолам (използван за лечение на гърчове (припадъци) или епилепсия)
 - циклоспорин и такролимус (използвани за намаляване на имунните реакции и предотвратяване на отхвърляне на органи)
 - дигоксин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм или други нарушения)
- Лекарства, които може да са по-малко ефективни, когато се приемат с рилзабрутиниб
 - хормонални противозачатъчни. Не е известно дали рилзабрутиниб влияе върху действието на хормоналните контрацептиви. Трябва да се обмислят алтернативни или допълнителни форми на контрацепция.

WAYRILZ с храна

Не приемайте това лекарство с грейпфрут, карамбола и продукти, съдържащи тези плодове, както и със севилски портокали (горчиви портокали). Това се налага, защото те могат да увеличат количеството на това лекарство в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Бременност

Няма информация за безопасността на това лекарство при хора по време на бременност. Трябва да се направи тест за бременност преди да започнете да приемате това лекарство. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност и при жени, които могат да имат деца и не използват противозачатъчни. Ако настъпи бременност по време на лечение с рилзабрутиниб, незабавно се свържете с Вашия лекуващ лекар.

Не е известно дали рилзабрутиниб пречи на действието на хормоналните противозачатъчни. Трябва да използвате ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на и един месец след приема на това лекарство, за да се избегне забременяване, докато се лекувате с него. Моля, уведомете Вашия лекар, ако приемате хормонални противозачатъчни.

Кърмене

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или ще Ви бъде прилагано това лекарство, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от това лекарство за майката.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни, след приемането на това лекарство, трябва да избягвате шофиране или работа с машини.

WAYRILZ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

WAYRILZ съдържа сънсет жълто FCF (E 110)

Сънсет жълто FCF алуминиевият лак е оцветител, който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате WAYRILZ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е 400 mg два пъти дневно (една таблетка 400 mg два пъти дневно).

Не променяйте дозата си и не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар или фармацевт не Ви е казал.

Прием на това лекарство

- Можете да приемате това лекарство със или без храна. Ако по време на лечението получите диария, гадене или болка в корема, приемът му с храна може да намали тези нежелани реакции.
- Приемайте таблетките приблизително по едно и също време всеки ден.
- Поглъщайте таблетките цели с чаша вода. Не режете, не чупете и не дъвчете таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза WAYRILZ

Ако сте приели повече от необходимата доза, говорете с лекар или фармацевт. Възможно е да получите нежелани реакции (вижте точка 4).

Ако сте пропуснали да приемете WAYRILZ

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом се сетите в същия ден и се върнете към обичайната схема на следващия ден.
- Пропуснатата доза и следващата редовна доза трябва да се приемат с интервал от повече от 2 часа.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра кога да приемете следващата си доза.

Ако сте спрели приема на WAYRILZ

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции - нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- COVID-19. Симптомите включват треска, втрисане, кашлица, затруднено дишане, болки в гърлото или загуба на вкус или обоняние.
- инфекция на белите дробове (пневмония). Симптомите включват задух, болка в гърдите и кашлица с отделяне на слюз с променен цвят.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Чести, редки изпражнения (диария)
- Инфекции на носа и гърлото (назофарингит)
- Гадене
- Главоболие
- Болка в корема
- COVID-19
- Болка в ставите (артралгия)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекция на белите дробове (пневмония)
- Замаяност
- Повръщане
- Лошо храносмилане (диспепсия)
- Кашлица
- Кожен обрив

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате WAYRILZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и картонената карта тип „портфейл“ след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа WAYRILZ

Активното вещество е рилзабрутиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg рилзабрутиниб.

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E 460(i)), кросповидон (тип A) (E 1202), натриев стеарилфумарат.
- Таблетна обвивка: поливинилов алкохол (E 1203), макрогол (E 1521), титанов диоксид (E 171), талк (E 553b), сънсет жълто FCF (E 110) (вижте точка 2 WAYRILZ съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)).

Как изглежда WAYRILZ и какво съдържа опаковката

WAYRILZ е оранжева филмирана таблетка с форма на капсула с размер 16,6 x 8,1 mm, маркирана с „P“ от едната страна и „400“ от другата страна.

WAYRILZ се предлага в блистер, съдържащ 28 филмирани таблетки, в картонена карта тип „портфейл“. На всеки блистер има символ слънце/луна, които да Ви помогнат да приемате дозата си в навреме – слънцето за сутрешната доза и луната за вечерната доза. Както блистерите със слънце, така и тези с луна съдържат едно и също лекарство.

Всяка опаковка съдържа 28 филмирани таблетки в 1 картонена карта тип „портфейл“, 56 филмирани таблетки в 2 картонени карти тип „портфейл“ или 196 филмирани таблетки в 7 картонени карти тип „портфейл“.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Нидерландия

Производител

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22

Scoppito, 67019
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>