

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

WAYRILZ 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 0,8 mg oranžové žluti SY (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžová tableta ve tvaru tobolky o velikosti 16,6 x 8,1 mm, s vyraženým „P“ na jedné straně a „400“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek WAYRILZ je indikován k léčbě imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní na jinou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka rilzabrutinibu je 400 mg dvakrát denně.

Použití s inhibitory nebo induktory CYP3A a látkami snižujícími aciditu žaludeční šťávy

Doporučené použití s inhibitory nebo induktory enzymu 3A cytochromu P450 (CYP3A) a látkami snižujícími aciditu žaludeční šťávy je uvedeno v tabulce 1 (viz bod 4.5).

Tabulka 1: Použití s inhibitory nebo induktory CYP3A a látkami snižujícími aciditu žaludeční šťávy

	Souběžně podávaný léčivý přípravek	Doporučené použití
Inhibitory CYP3A	Silný a středně silný inhibitor CYP3A	Je třeba se vyhnout současnému podávání rilzabrutinibu se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A. Pokud budou tyto inhibitory užívány krátkodobě (např. antiinfektiva po dobu až sedmi dnů), je třeba přerušit podávání rilzabrutinibu.
		Je třeba se vyhnout současnému podávání grapefruitu, karamboly, sevillských pomerančů a přípravků obsahujících tyto plody s rilzabrutinibem, protože se jedná o středně silné nebo silné inhibitory CYP3A.
	Slabý inhibitor CYP3A	Žádná úprava dávky.
Induktory CYP3A	Silné a středně silné induktory CYP3A	Je třeba se vyhnout současnému podávání rilzabrutinibu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A.
	Slabý induktor CYP3A	Žádná úprava dávky.
Látky snižující aciditu žaludeční šťávy	Inhibitory protonové pumpy (PPI)	Je třeba se vyhnout současnému podávání rilzabrutinibu s inhibitory protonové pumpy.
	Antagonisté H ₂ -receptorů nebo antacida	Pokud je nutná léčba látkou snižující aciditu žaludeční šťávy, je třeba zvážit použití antagonisty H ₂ -receptorů (H ₂ RA) nebo antacida. Rilzabrutinib se užívá nejméně 2 hodiny před užitím H ₂ RA nebo antacida.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky rilzabrutinibu, mají pacienti užít vynechanou dávku co nejdříve ve stejný den a následující den se vrátit k pravidelnému rozvrhu dávkování. Vynechaná dávka a další pravidelná plánovaná dávka musí být užity s odstupem delším než 2 hodiny. K nahrazení vynechané dávky se nemají užívat tablety navíc.

Přerušení léčby

Léčba rilzabrutinibem má být po 12 týdnech ukončena, pokud nedojde ke zvýšení počtu trombocytů na úroveň dostatečnou k zamezení klinicky významného krvácení

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Rilzabrutinib nebyl hodnocen v klinických studiích u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pughy) není nutná úprava dávkování. Rilzabrutinib nebyl hodnocen v klinických studiích u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pughy). U pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pughy) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater se rilzabrutinib nemá podávat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rilzabrutinibu u dětí a dospívajících mladších 18 let s ITP nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Rilzabrutinib je určen k perorálnímu podání.

Tablety lze užívat každý den přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých se vyskytnou gastrointestinální příznaky, může užívání rilzabrutinibu s jídlem zlepšit snášenlivost. Pacienty je třeba poučit, aby tablety polykali celé a zapíjeli je vodou. Tablety se nemají dělit, drtit ani žvýkat, aby se zajistilo správné podání celé dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné infekce

Během klinických studií (viz bod 4.8) byly hlášeny závažné infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických). U pacientů je třeba monitorovat známky a příznaky infekce a odpovídajícím způsobem je léčit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání rilzabrutinibu používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6). Před zahájením léčby je nutné u žen ve fertilním věku vyloučit těhotenství.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pughy) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater se rilzabrutinib nemá podávat (viz bod 5.2). Na začátku léčby a podle klinické indikace během léčby rilzabrutinibem je potřeba vyhodnotit hladiny bilirubinu a aminotransferáz. U pacientů, u kterých se po rilzabrutinibu objeví abnormální výsledky jaterních testů, je potřeba nadále sledovat abnormality jaterních testů a klinické známky a příznaky, jak je klinicky indikováno.

Zkrácení QT intervalu

V klinických studiích u pacientů s ITP nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny QTc intervalu. V podrobné studii QT vedlo podávání rilzabrutinibu ke zkrácení QTc intervalu (viz bod 5.1). Ačkoli základní mechanismus a bezpečnostní význam tohoto zjištění nejsou známy, lékaři mají při předepisování rilzabrutinibu pacientům s rizikem dalšího zkrácení doby QTc (např.

vrozený syndrom krátkého QT intervalu nebo pacienti s rodinnou anamnézou takového syndromu), postupovat s opatrností.

Pomocné látky

Oranžová žlutá SY

Tento léčivý přípravek obsahuje azobarvivo oranžové žlutí SY (E 110), které může způsobit alergické reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rilzabrutinib je primárně metabolizován CYP3A.

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rilzabrutinibu

Současné podávání rilzabrutinibu se středně silným nebo silným inhibitorem CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrace rilzabrutinibu. Zvýšené koncentrace rilzabrutinibu mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků rilzabrutinibu.

Inhibitory CYP3A

Současné podávání se silným inhibitorem CYP3A (ritonavir) zvýšilo $C_{\max}$ rilzabrutinibu přibližně 5krát a AUC 8krát u zdravých subjektů.

Je třeba se vyhnout současnému podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A (např. ritonavir, klarithromycin, itraconazol, erythromycin, flukonazol, verapamil, diltiazem) s rilzabrutinibem. Pokud budou tyto inhibitory užívány krátkodobě (např. antiinfektiva po dobu sedmi dnů nebo méně), je třeba přerušit podávání rilzabrutinibu (viz bod 4.2).

Je třeba se vyhnout současnému podávání grapefruitu, karamboly, sevilských pomerančů a přípravků obsahujících tyto plody s rilzabrutinibem, protože se jedná o středně silné nebo silné inhibitory CYP3A.

Inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

Po současném podání rilzabrutinibu se silným inhibitorem P-gp (chinidin) bylo pozorováno mírné zvýšení expozice rilzabrutinibu, které nebylo považováno za klinicky významné, o 12,7 % pro AUC ve srovnání se samotným rilzabrutinibem.

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace rilzabrutinibu

Současné podávání rilzabrutinibu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A snižuje plazmatické koncentrace rilzabrutinibu. Současné podávání s inhibitory protonové pumpy snižuje plazmatické koncentrace rilzabrutinibu. Snižované plazmatické koncentrace rilzabrutinibu mohou snížit účinnost rilzabrutinibu.

Induktory CYP3A

Současné podávání se silným induktorem CYP3A (rifampicin) snížilo u zdravých subjektů $C_{\max}$ a AUC rilzabrutinibu přibližně o 80 %.

Je třeba se vyhnout současnému podávání rilzabrutinibu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A (např. karbamazepin, rifampicin, fenytoin) (viz bod 4.2).

Látky snižující aciditu žaludeční šťávy

Rozpustnost rilzabrutinibu se snižuje se zvyšujícím se pH. Současné podávání s PPI (esomeprazol) snížilo AUC rilzabrutinibu u zdravých subjektů o 51 %. Současné podávání rilzabrutinibu s H2RA (famotidinem) snížilo AUC rilzabrutinibu přibližně o 36 % a nebyla pozorována žádná významná změna v expozici rilzabrutinibu, pokud byl rilzabrutinib podáván nejméně 2 hodiny před famotidinem.

Je třeba se vyhnout současnému podávání rilzabrutinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je nutná léčba přípravkem snižujícím aciditu žaludeční šťávy, je třeba zvážit použití H2RA. Rilzabrutinib má být podáván nejméně 2 hodiny před užitím H2RA (viz bod 4.2). Účinek zvýšení pH v žaludku antacidy na farmakokinetiku rilzabrutinibu nebyl studován a může být podobný účinku pozorovanému u famotidinu (H2RA). Proto se doporučuje užívat rilzabrutinib nejméně 2 hodiny před užitím antacida.

Látky, u kterých mohou být plazmatické koncentrace ovlivněny rilzabrutinibem

Substráty CYP3A

Rilzabrutinib je *in vitro* inhibitor i induktor enzymu CYP3A4. Současné podávání jednorázové dávky 400 mg rilzabrutinibu se substrátem CYP3A (midazolam) zvýšilo expozici substrátu 1,7násobně u zdravých subjektů. Při podání midazolamu 2 hodiny po podání dávky rilzabrutinibu došlo ke zvýšení expozice midazolamu přibližně 2,2násobně. V klinických studiích nebyl hodnocen vliv režimu s opakovanými dávkami rilzabrutinibu na aktivitu CYP3A4. Při současném podávání rilzabrutinibu se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. cyklosporin) je třeba postupovat opatrně.

Substráty transportéru

Rilzabrutinib prokázal potenciál inhibovat transportéry P-gp, BCRP a OATP1B3 *in vitro*. Existuje možné riziko lékových interakcí, proto je třeba dbát opatrnosti při současném podávání rilzabrutinibu se substráty citlivými na P-gp, BCRP nebo OATP1B3 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. digoxin, cyklosporin, takrolimus) (viz bod 5.2).

Hormonální antikoncepce

Vliv rilzabrutinibu na plazmatické koncentrace hormonálních kontraceptiv není znám. Ženy ve fertilním věku proto musí během léčby a alespoň 1 měsíc po ukončení užívání rilzabrutinibu používat alternativní nehormonální nebo dodatečnou vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání rilzabrutinibu a alespoň 1 měsíc po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.5 týkající se možné interakce s hormonální antikoncepcí). Před zahájením léčby je nutné u žen ve fertilním věku vyloučit těhotenství.

Těhotenství

Rilzabrutinib se nesmí užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Na základě dostupných neklinických studií na zvířatech může existovat riziko pro plod (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání rilzabrutinibu těhotným ženám.

Kojení

Údaje o přítomnosti rilzabrutinibu nebo jeho metabolitů v mateřském mléce, účinku na tvorbu mateřského mléka nebo na kojení dítě nejsou k dispozici. Nelze vyvodit žádné závěry o bezpečnosti

užívání rilzabrutinibu v období kojení. Rilzabrutinib má být užíván v období kojení pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro kojené dítě.

Fertilita

Údaje o účinku rilzabrutinibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Účinky rilzabrutinibu na samčí a samičí fertilitu byly studovány u potkanů v dávkách až 300 mg/kg/den [ekvivalentní dávka pro člověka (HED) 48 mg/kg/den]. Studie na zvířatech nenaznačují žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rilzabrutinib může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících rilzabrutinib byly hlášeny mírné závratě, které je třeba vzít v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (34,5 %), nauzea (25,4 %), bolest hlavy (18,3 %), bolest břicha (15,8 %), covid-19 (15,5 %), nazofaryngitida (11,6 %) a artralgie (11,3 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby rilzabrutinibem, které se vyskytly u 2 pacientů (0,7 %), byly průjem, nauzea, bolest hlavy a pneumonie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, následující frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na 284 pacientech s ITP, kteří byli vystaveni rilzabrutinibu v klinických studiích fáze 1/2 a fáze 3 (viz bod 5.1). Medián trvání expozice byl 6,6 měsíců (rozmezí: < 1 měsíc až 70,8 měsíců).

Nežádoucí účinky jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů (SOC) pro každý preferovaný termín dle MedDRA. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence v rámci každé SOC a jsou seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < $1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až < $1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až < $1/1\,000$), velmi vzácné (< $1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence (všechny stupně)
Infekce a infestace	covid-19	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Pneumonie*	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Velmi časté

*Z důvodu aspergilózy ve 2 případech

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Mezi pacienty vystavenými rilzabrutinibu byly nejčastějšími nežádoucími účinky infekce covid-19 (15,5 %) a nazofaryngitida (11,6 %). Většina infekcí byla stupně 1 nebo 2 a vymizela během 8 dnů. U pacientů, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek infekce, byl medián doby do nástupu 2,9 měsíce (rozmezí 1 den; 41,7 měsíce). Ve dvojité zaslepené fázi studie LUNA-3 se stupeň 2 nebo vyšší vyskytl u 17,3 % ve skupině s rilzabrutinibem a u 14,5 % ve skupině s placebem. Stupeň 3 nebo vyšší se vyskytl u 3,8 % ve skupině s rilzabrutinibem a žádný ve skupině s placebem. Ve dvojité zaslepené fázi studie LUNA-3 se závažný nežádoucí účinek infekce stupně 3 nebo vyššího vyskytl u 2 (1,5 %) pacientů ve skupině s rilzabrutinibem, včetně fatálního případu pneumonie z důvodu aspergilózy a covidu-19, a u žádného ve skupině s placebem.

Gastrointestinální poruchy

Mezi pacienty vystavenými rilzabrutinibu byly nejčastějšími gastrointestinálními nežádoucími účinky průjem (34,5 %), nauzea (25,4 %) a bolest břicha (15,8 %). Většina gastrointestinálních reakcí byla stupně 1 a odezněla s mediánem trvání 19 dnů pro nauzeu, 12 dnů pro bolest břicha a přibližně 7 dnů pro průjem. U pacientů, u kterých se vyskytl gastrointestinální nežádoucí účinek, byl medián doby do nástupu gastrointestinálních poruch 4 dny (rozmezí 1 den; 12,7 měsíců).

Vyrážka

U pacientů vystavených rilzabrutinibu byla vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky, papulózní vyrážky, erytematózní vyrážky, svědivé vyrážky, erytému, erythema nodosum, kopřivky) nezávažná. Všechny byly stupně 1 nebo 2. U pacientů, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek vyrážka, byl medián doby do nástupu 3,4 měsíce (rozmezí: 6 dnů; 57,7 měsíců).

Další zvláštní populace

Starší pacienti

Mezi pacienty exponovanými rilzabrutinibu (n=284) bylo 51 (17,9 %) pacientů ve věku 65 let a starších. U těchto starších pacientů se u 2 (3,9 %) pacientů vyskytl závažný nežádoucí účinek pneumonie. U pacientů mladších 65 let se u 3 (1,3 %) pacientů vyskytly závažné nežádoucí účinky v podobě pneumonie a covidu-19.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování rilzabrutinibem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda se u něj neobjeví jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a okamžitě zajistit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Brutonova tyrozinkináza (BTK) je intracelulární signální molekula B-buněk a vrozených imunitních buněk. V B-buňkách vede signalizace BTK k přežití, proliferaci a zrání B-buněk. U vrozených imunitních buněk se BTK účastní zánětlivých drah, které zahrnují signalizaci toll-like receptorů, signalizaci Fc gama receptorů a aktivaci NLRP3 inflamazomu.

Rilzabrutinib je selektivní, kovalentní, reverzibilní inhibitor BTK s upravenou dobou setrvání v BTK, aby se snížily nežádoucí účinky. U ITP rilzabrutinib zprostředkovává svůj terapeutický účinek multiimunitní modulací inhibicí aktivace B-buněk, přerušením fagocytózy zprostředkované FcγR a potenciálně zmírněním chronického zánětu spojeného s ITP.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

Ve studii „Thorough QT Study“ vedlo současné podávání 400 mg rilzabrutinibu a inhibitoru CYP3A (ritonaviru) k plazmatické expozici 8krát vyšší než u samotného rilzabrutinibu. Za těchto podmínek nedošlo k prodloužení průměrného QTc intervalu na žádný klinicky významný účinek. Ve stejné studii bylo po supratherapeutické dávce (kombinace rilzabrutinibu a ritonaviru v dávce 100 mg) pozorováno zkrácení QTc intervalu závislé na koncentraci s maximálním zkrácením o -10,2 ms (90% CI: -12,24; -8,16). Zkrácení bylo menší [-7,3 ms (90% CI: -9,33; -5,19)] při dávce rilzabrutinibu 400 mg dvakrát denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost rilzabrutinibu u dospělých pacientů s primární perzistentní nebo chronickou imunitní trombocytopenií (ITP) byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené (DB) placebem kontrolované studii fáze 3 s paralelními skupinami, která zahrnovala 24 týdnů zaslepené léčby, po níž následovalo otevřené (OL) období v délce 28 týdnů a dlouhodobé prodloužené (LTE) období, během kterého byli všichni pacienti léčeni rilzabrutinibem (studie LUNA 3). Pacienti zařazení do této studie nevykazovali trvalou odpověď na intravenózní imunoglobulin (IVIg/anti-D) nebo kortikosteroid (CS) nebo měli zdokumentovanou intoleranci nebo nedostatečnou odpověď na jakýkoli vhodný cyklus standardní léčby ITP.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k rilzabrutinibu nebo placebo a randomizace byla stratifikována s ohledem na předchozí splenektomii a závažnost trombocytopenie.

Souběžně podávané léčivé přípravky na ITP [perorální CS a/nebo agonista trombopoetinového receptoru (TPO-RA)] byly povoleny ve stabilních dávkách nejméně 2 týdny před zahájením studie a po celou dobu DB období. Záchranná léčba byla povolena.

Pouze pacienti, kteří reagovali během prvních 12 týdnů DB období, mohli pokračovat v léčbě DB až do 24. týdne před vstupem do OL období. Ti, kteří neodpovídali na léčbu, mohli vstoupit do OL období ve 13. týdnu nebo ukončit účast ve studii. Po dokončení OL období mohli způsobit pacienti pokračovat do LTE období.

Ve studii LUNA 3 bylo randomizováno a léčeno 202 pacientů, 133 do skupiny s rilzabrutinibem a 69 do skupiny s placebem. Medián věku při vstupu do studie byl 47 let (rozmezí: 18 až 80 let), 62,9 % byly ženy, 61,9 % byli běloši a 31,7 % Asijci. Z 202 pacientů bylo 15,8 % (rilzabrutinib) a 21,7 % (placebo) ve věku 65 let a starších, zatímco 4,5 % (rilzabrutinib) a 4,3 % (placebo) bylo ve věku 75 let a starších.

Ve výchozím stavu měla většina (92,6 %) pacientů chronickou ITP s mediánem doby od diagnózy ITP 7,69 let (rozmezí: 0,3; 52,2 let) a 27,7 % podstoupilo splenektomii. Medián počtu trombocytů byl 15 300/ μ l, s téměř polovinou (48 %) méně než 15 000/ μ l. Dvacet čtyři (11,9 %) pacientů podstoupilo pouze jednu předchozí léčbu a 178 (88,1 %) pacientů podstoupilo ≥ 2 předchozí terapie. Medián počtu předchozích terapií, včetně splenektomie, byl 4 (rozmezí: 1 až 15). Předchozí léčba ITP se lišila, přičemž nejčastějšími předchozími terapiemi byly CS (95,5 %), TPO-RA (68,8 %), IVIg nebo anti-D imunoglobuliny (55,4 %) a monoklonální protilátka/rituximab anti-CD20 (35,1 %). Navíc ve výchozím stavu dostávalo 65,8 % pacientů CS i TPO-RA. Výchozí charakteristiky byly obecně podobné v obou skupinách.

Během DB období byl medián trvání expozice 98 dnů (rozmezí: 22 až 182) ve skupině s rilzabrutinibem a 84 dnů (rozmezí: 17 až 173) ve skupině s placebem. Kumulativní doba trvání expozice léčbě byla 44,3 účastníkoroků ve skupině s rilzabrutinibem a 17,9 účastníkoroků ve skupině s placebem. Všichni pacienti léčení rilzabrutinibem dostávali 400 mg dvakrát denně. Kromě toho 39,8 % pacientů dostávalo rilzabrutinib bez CS nebo TPO-RA, 25,6 % dostávalo rilzabrutinib a CS, 18,8 % dostávalo rilzabrutinib a TPO-RA a 15,8 % dostávalo rilzabrutinib a jak CS, tak TPO-RA.

Během prvních 12 týdnů DB období dosáhlo 85 (63,9 %) pacientů ve skupině s rilzabrutinibem a 22 (31,9 %) pacientů ve skupině s placebem odpovědi na počet trombocytů ($\geq 50\,000/\mu$ l nebo mezi 30 000/ μ l a $< 50\,000/\mu$ l a zdvojnásobilo se oproti výchozímu stavu). Mezi pacienty, kteří reagovali během DB období, byl medián doby do odpovědi trombocytů 15 dnů ve skupině s rilzabrutinibem a 50 dnů ve skupině s placebem. Ti, kteří dosáhli odpovědi počtu trombocytů do 13. týdne, byli způsobilí pokračovat v DB období. Padesát pět (41,4 %) pacientů ve skupině s rilzabrutinibem a 55 (79,7 %) pacientů ve skupině s placebem ukončilo DB období, protože nedosáhli předem definovaných kritérií odpovědi trombocytů a/nebo z důvodu absence odpovědi dle posouzení zkoušejícího. Tito jedinci byli v analýze primárního cílového parametru počítáni jako selhání léčby.

Ve studii LUNA 3 byla primárním cílovým parametrem trvalá odpověď trombocytů. Trvalá odpověď trombocytů byla dosažena při absenci záchranné léčby na týdenní počet trombocytů $\geq 50\,000/\mu$ l po dobu nejméně 8 z posledních 12 týdnů 24týdenního DB období. Podíl pacientů, kteří dosáhli trvalé odpovědi, byl během DB období signifikantně vyšší ve skupině s rilzabrutinibem (23,3 %) ve srovnání se skupinou s placebem (0 %) (viz tabulka 3). Číselně vyšší procento pacientů, kteří dostávali rilzabrutinib se souběžnou CS a/nebo TPO-RA, mělo trvalou odpověď trombocytů (27,5 %) ve srovnání s těmi, kteří užívali rilzabrutinib v monoterapii (17 %).

Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly přetrvávání odpovědi trombocytů, nástup klinické odpovědi, použití záchranné léčby a výsledky hlášené pacientem v souvislosti s krvácením (výsledky studie viz tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky studie LUNA 3 během 24týdenního DB období – populace ITT u dospělých

Výsledky studie	Statistické údaje	Rilzabrutinib 400 mg dvakrát denně (n=133)	Placebo (n=69)
Trvalá odpověď trombocytů¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % IS	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Rozdíl v riziku (95 % CI) vs. placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-hodnota < 0,0001		
Počet týdnů s odpovědí trombocytů			
$\geq 50\,000/\mu$ l nebo mezi 30 000/ μ l a $< 50\,000/\mu$ l ²	LS ⁴ Průměr (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS Průměrný rozdíl (SE) vs. placebo	6,46 (0,782)	

	95 % IS	4,923, 7,990	
	p-hodnota < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	LS průměr (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS Průměrný rozdíl (SE) vs. placebo	6,31 (0,776)	
	95 % IS	4,787, 7,831	
	p-hodnota < 0,0001		
Doba do první odpovědi trombocytů²	Medián počtu dnů do první odpovědi krevních destiček (95 % CI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Poměr rizik (95 % CI) vs. placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-hodnota < 0,0001		
Vyžadující záchrannou léčbu	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Medián počtu dnů do prvního použití záchranné léčby (95 % CI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Poměr rizik (95 % CI) vs. placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-hodnota = 0,0007		
Změna skóre IBS7 ve 25. týdnu oproti výchozímu stavu	LS průměr (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS Průměrný rozdíl (SE) vs. placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % IS	-0,1358, -0,0373	
	p-hodnota = 0,0006		

¹ Definováno jako podíl účastníků, kteří jsou schopni dosáhnout počtu trombocytů ≥ 50 000/μl pro ≥ dvě třetiny nejméně 8 nechybějících týdenních plánovaných měření trombocytů během posledních 12 týdnů 24týdenního zaslepeného léčebného období při absenci záchranné léčby za předpokladu, že nejméně 2 nechybějící týdenní plánovaná měření trombocytů jsou ≥ 50 000/μl během posledních 6 týdnů 24týdenního zaslepeného léčebného období.

² Počet trombocytů ≥ 50 000/μl nebo mezi 30 000 μl a < 50 000/μl a alespoň dvojnásobek výchozí hodnoty při absenci záchranné léčby.

³ Počet trombocytů ≥ 30 000/μl a nejméně dvojnásobek výchozích hodnot při absenci záchranné léčby.

⁴ LS: Nejmenší čtverec

⁵ NR: Nebylo dosaženo

⁶ Škála krvácení ITP (IBLS) je dotazník pro hodnocení krvácení se skóre v rozmezí od 0 do 2, s vyšším skóre ukazujícím na vyšší přítomnost výrazného krvácení; průměr napříč anatomickými oblastmi.

Po DB období vstoupilo 180 pacientů do OL období (115 pacientů ze skupiny s rilzabrutinibem a 65 pacientů ze skupiny s placebem v DB období) s kumulativní dobou trvání léčebné expozice 75,6 účastníkůroků. Z těchto 180 pacientů dokončilo 115 pacientů 28týdenní OL období.

V OL období dosáhlo 14/65 (21,5 %) pacientů ze skupiny s placebem trvalé odpovědi po expozici rilzabrutinibu a 10/84 (11,9 %) pacientů ze skupiny s rilzabrutinibem dosáhlo trvalé odpovědi navzdory nedosažení trvalé odpovědi během DB období.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s rilzabrutinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ITP (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměr $C_{\max}$ (%CV) a AUC_{24h} (%CV) v ustáleném stavu byly odhadnuty na 150 ng/ml (56 %) a AUC_{24h} 1 540 ng.h/ml (57,5 %) pro populaci s ITP. Akumulace, jak se odrazilo v násobku změny maximálních středních koncentrací, byla 1,3násobná po podání dávky 400 mg dvakrát denně. Rilzabrutinib vykazuje přibližně proporcionální zvýšení expozice v rozmezí dávek 300 mg až 600 mg.

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost rilzabrutinibu byla 4,73 %. Medián doby do dosažení maximálních plazmatických koncentrací rilzabrutinibu ($T_{\max}$) byl 0,5 až 2,5 hodiny.

Účinek jídla

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v AUC nebo $C_{\max}$ rilzabrutinibu po podání jedné 400mg tablety s vysoce tučným jídlem a vysoce kalorickým jídlem ve srovnání s dávkováním nalačno. Výsledný $T_{\max}$ byl zpožděn o 1,5 hodiny.

Distribuce

Distribuční objem v terminální fázi (V_z) po intravenózním podání je 149 l. Vazba rilzabrutinibu na plazmatické proteiny *in vitro* je 97,5 %, převážně se váže na lidský sérový albumin a poměr krev/plazma je 0,786.

Biotransformace

Rilzabrutinib je převážně metabolizován enzymy CYP3A.

Eliminace/Exkrece

Rilzabrutinib je z plazmy rychle odstraňován s $t_{1/2}$ přibližně 3 až 4 hodiny. Po podání jedné dávky 400 mg rilzabrutinibu značeného ^{14}C byla radioaktivita převážně vyloučena stolicí (~86 %) a v menší míře močí (~5 %) a žlučí (~6 %). Přibližně 0,03 % rilzabrutinibu se vylučuje v nezměněné formě močí.

Zvláštní populace

Na základě populační FK analýzy nemělo pohlaví, tělesná hmotnost (rozmezí 36-140 kg), rasa/etnická příslušnost a věk (rozmezí 12-80 let) na FK rilzabrutinibu žádný významný vliv. FK rilzabrutinibu u čínské a japonské populace je podobná bělošské populaci.

Porucha funkce jater

Expozice rilzabrutinibu se zvýšila přibližně 1,5krát u lehké poruchy funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) a přibližně 4,5krát u středně těžké poruchy funkce jater (třída B dle Childa a Pugha). Rilzabrutinib nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugha).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s lehkou (60-90 ml/min) nebo středně těžkou (30-60 ml/min) poruchou funkce ledvin se účastnili klinických studií s rilzabrutinibem. Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na expozici rilzabrutinibu.

Inhibice transportéru

Bylo prokázáno, že rilzabrutinib je *in vitro* substrátem P-gp a v menší míře potenciálně substrátem BCRP. Rilzabrutinib nebyl substrátem OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 nebo BSEP. Rilzabrutinib vykazoval *in vitro* potenciál inhibovat P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP. Simulace PBPK však naznačují, že rilzabrutinib nemá žádný relevantní účinek na substrát P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 (viz bod 4.5).

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Plazmatická expozice a obsazenost BTK

Rilzabrutinib má krátkou systémovou expozici s dlouhodobým účinkem na cíl díky jeho pomalé disociaci od BTK. Při terapeutických dávkách u zdravých účastníků byla pozorována trvalá obsazenost BTK v mononukleárních buňkách periferní krve po dobu 24 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Celková toxicita

V 6měsíční toxikologické studii s opakovanou dávkou u potkanů byly jako cílové orgány identifikovány jícen (krvácení), dvanáctník (krvácení), žaludek (krvácení), mozek (zánět, neutrofilní zánět), děloha (distenzní, pyometra), děložní čípek (distenzní děloha), pochva (distenzní děloha) a vaječníky (distenzní děloha). Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) byla 150 mg/kg/den (AUC expoziční hranice 4,5násobně) u samců a 50 mg/kg/den (AUC expoziční hranice 3,7násobně) u samic. Na konci 4týdenního období zotavení nebyly pozorovány žádné změny související s rilzabrutinibem, s výjimkou mozku. Nebyly pozorovány žádné známky neurodegenerace nebo buněčné změny v mozku.

V 9měsíční studii s opakovanou dávkou u psů byl jako cílové orgány identifikován žaludek (zvýšené intraepiteliální lymfocyty se slizniční atrofií) a játra (Kupfferův buněčný pigment, Kupfferova buněčná hypertrofie a zvýšení ALT a AST). Na konci 4týdenního období zotavení, došlo s výjimkou Kupfferova buněčného pigmentu k reverzi nálezů v játrech a žaludku.

Karcinogenita/genotoxicita

Rilzabrutinib nebyl mutagenní v *in vitro* testu bakteriální reverzní mutagenity (Amesův test), nebyl klastogenní v *in vitro* testu chromozomálních aberací lidských periferních lymfocytů ani nebyl klastogenní v *in vivo* mikronukleárním testu kostní dřeně u potkanů.

Rilzabrutinib nebyl karcinogenní v 6měsíční studii na transgenních myších.

Ve 2leté studii karcinogenity u potkanů byly pozorovány adenomy štítné žlázy a karcinomy související s rilzabrutinibem u samců potkanů při dávce 100 mg/kg/den (mez expozice AUC 2,4násobně). Nekarcinogenní dávka byla považována za 30 mg/kg/den (mez expozice AUC 0,64násobně) u samců a 50 mg/kg/den (mez expozice AUC 4,5násobně) u samic. Transkriptomická analýza naznačuje, že tumory štítné žlázy u potkanů vznikají v důsledku poruchy udržování hladin thyroideálních hormonů zprostředkované rilzabrutinibem. Bylo zjištěno, že tento negenotoxický účinek je specifický pro potkany a mechanismus není považován za relevantní u lidí, proto je potenciál pro vznik tumorů štítné žlázy u lidí považován za nízký. V této studii byla v mezenterických lymfatických uzlinách zaznamenána erytrocytóza bez nádorového onemocnění.

Vývojová a reprodukční toxicita

V kombinované studii fertility u samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky související s rilzabrutinibem na žádné reprodukční parametry. Za NOAEL pro fertilitu, reprodukční výkonnost a časný embryonální vývoj byla považována dávka 300 mg/kg/den (HED 48 mg/kg/den), nejvyšší hodnocená dávka.

V definitivních studiích embryofetální toxicity u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné změny vývoje plodu související s rilzabrutinibem ani externí, viscerální nebo skeletální malformace plodu. Hodnoty NOAEL pro embryofetální vývoj byly 300 mg/kg/den u potkanů a 100 mg/kg/den u králíků, což byly nejvyšší hodnocené dávky. Poměry expozice (AUC) při embryofetální NOAEL v porovnání s klinickou expozicí u člověka při dávce 400 mg 2krát denně byly 11,1násobné u potkanů a 4,5násobné u králíků. Při stejných nejvyšších dávkách byly pozorovány skeletální změny neznámého významu.

Změny spočívaly v posunu v počtu hrudních a bederních obratlů (potkani a králíci) a ve zvýšení výskytu nadpočetných párů žeber (potkani). Žádné takové variace nebyly pozorovány při dávkách 150 a 30 mg/kg/den (což vedlo k 11,9násobku a 0,24násobku klinické expozice při dávce 400 mg dvakrát denně) u potkanů a králíků. V explorativní studii zjišťující embryofetální rozmezí u potkanů byla při dávce 500 mg/kg/den pozorována zvýšená postimplantační ztráta a incidence časně resorpce a snížená hmotnost plodu (AUC expoziční hranice 21,8násobně). Při dávce 500 mg/kg/den byly pozorovány externí, viscerální a skeletální změny plodu. Při ≤ 150 mg/kg/den nebyly zaznamenány žádné malformace (AUC expoziční hranice 10násobku). V explorativní studii zaměřené na embryofetální rozmezí u králíků bylo pozorováno mírné zvýšení incidence časně resorpce při dávce 150 mg/kg/den (AUC expoziční hranice 5,6násobně). Při dávce 150 mg/kg/den (renální) (mez expozice AUC 5,6násobně) byly pozorovány viscerální změny plodu.

Ve studii pre/postnatální vývojové toxicity zkoumající účinky perorálně podávaného rilzabrutinibu, systémová maternální toxicita (F0), za NOAEL byla považována dávka 50 mg/kg/den (HED 8,1 mg/kg/den). NOAEL pro F1 neonatální/vývojovou toxicitu byla považována za 150 mg/kg/den (HED 24,2 mg/kg/den) a za NOAEL pro F1 toxicitu pro rodičovský systém, F1 reprodukční toxicitu a F2 embryonální toxicitu byla považována dávka 300 mg/kg/den (HED 48 mg/kg/den).

Další studie toxicity

Rilzabrutinib nevykázal žádný fototoxický potenciál v *in vitro* testu fototoxicity vychytávání neutrální červeně 3T3 NRU.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Krospovidon (typ A) (E 1202)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Oranžová žlut' SY (E 110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý, neprůhledný polyvinylchlorid (PVC)/polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)/Al blistr v papírovém pouzdře se symboly slunce/měsíce obsahující 28 potahovaných tablet.

Velikosti balení:

Jedno pouzdro na blistr obsahuje 28 potahovaných tablet

Jedno balení obsahuje:

- 28 potahovaných tablet
- 56 potahovaných tablet (2 pouzdra na blistr po 28)
- 196 potahovaných tablet (7 pouzder na blistr po 28).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP by měl být předložen:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek WAYRILZ uveden na trh, měli všichni pacienti, u kterých se očekává užívání přípravku WAYRILZ, přístup k následujícím edukačním materiálům / byli jim tyto edukační materiály poskytnuty:

- Karta pacienta (součástí každého balení spolu s příbalovou informací pro pacienta)

1. Edukační materiál pro pacienta:

1.1 Karta pacienta:

Karta pacienta je v souladu s texty přípravku a obsahuje následující klíčové prvky:

- Těhotné ženy nesmí užívat rilzabrutinib.
- Formulace popisující, jak snížit potenciální riziko expozice během těhotenství, na základě následujícího:
 - Před zahájením léčby rilzabrutinibem má být proveden těhotenský test.
 - Ženy ve fertilním věku musí během léčby rilzabrutinibem a alespoň 1 měsíc po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepční metodu.
 - Rilzabrutinib může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Proto má být používána nehormonální antikoncepční metoda nebo má jejich partner používat bariérovou metodu.
 - Pokud dojde k otěhotnění během léčby rilzabrutinibem, pacientka má okamžitě kontaktovat svého ošetřujícího lékaře.
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího rilzabrutinib.
- Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby se během užívání rilzabrutinibu poradily se svým lékařem o antikoncepci.
- Poučte pacientku, aby si přečetla příbalovou informaci s dalšími informacemi o bezpečnosti rilzabrutinibu.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (s Blue-boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

WAYRILZ 400 mg potahované tablety
rilzabrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žlut' SY (E 110)

Pro další informace viz příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1974/001 28 potahovaných tablet
EU/1/25/1974/002 56 potahovaných tablet
EU/1/25/1974/003 196 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

WAYRILZ 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO (bez Blue-boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

WAYRILZ 400 mg potahované tablety
rilzabrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žlut' SY (E 110)

Pro další informace viz příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

1. Stiskněte a podržte zde.
2. Vytáhněte blistr.

Pokyny k otevření:

[Obrázek s pokyny k otevření]

Stiskněte a podržte tlačítko (1) a zároveň vytáhněte blistr (2).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

WAYRILZ 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**VNITŘNÍ POUZDRO****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

WAYRILZ 400 mg potahované tablety
rilzabrutinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Užívejte jednu tabletu ústy dvakrát denně.

Den

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

Symbol slunce/měsíce

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Karta pacienta

Důležité bezpečnostní informace pro ženy užívající WAYRILZ (rilzabrutinib)

Jméno ošetřujícího lékaře: _____

Telefonní číslo na ošetřujícího lékaře: _____

Těhotenství

- Během těhotenství se nesmí tento lék užívat. Pokud během léčby rilzabrutinibem otěhotníte, okamžitě kontaktujte svého ošetřujícího lékaře
- Před zahájením užívání tohoto léku musí být proveden těhotenský test.
- Pokud jste těhotná, myslíte si, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před užitím tohoto léku.

Antikoncepce

- Není známo, zda rilzabrutinib ovlivňuje účinnost hormonální antikoncepce.
- Během užívání tohoto léku a jeden měsíc po jeho užití máte používat účinnou metodu antikoncepce, abyste se vyhnula otěhotnění během léčby tímto přípravkem.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte hormonální antikoncepci.

Další informace o bezpečnosti rilzabrutinibu naleznete v příbalové informaci pro pacienta.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

WAYRILZ 400 mg potahované tablety rilzabrutinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek WAYRILZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek WAYRILZ užívat
3. Jak se přípravek WAYRILZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek WAYRILZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek WAYRILZ a k čemu se používá

Přípravek WAYRILZ obsahuje léčivou látku rilzabrutinib. Patří do skupiny léků nazývaných inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy.

Přípravek WAYRILZ se používá k léčbě dospělých s imunitní trombocytopenií (ITP), pokud předchozí léčba ITP neúčinkovala dostatečně. ITP je autoimunitní onemocnění, při kterém imunitní systém těla napadá a ničí krevní destičky, způsobuje únavu a zvyšuje riziko krvácení. Krevní destičky jsou potřebné k vytvoření sraženin a zastavení krvácení.

Léčivá látka přípravku WAYRILZ, rilzabrutinib, působí tak, že blokuje Brutonovu tyrozinkinázu, bílkovinu v těle, která hraje roli v imunitním systému (obránném systému těla). Blokováním této bílkoviny může přípravek WAYRILZ snižovat destrukci krevních destiček a pomáhat zvýšit počet zdravých krevních destiček v těle. To pomáhá snížit riziko krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek WAYRILZ užívat

Neužívejte přípravek WAYRILZ

- jestliže jste alergický(á) na rilzabrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte infekci nebo pokud se u Vás často infekce vyskytují.
- pokud máte problémy s játry

- máte srdeční onemocnění známé jako vrozený syndrom krátkého QT intervalu nebo máte tento syndrom v rodinné anamnéze, protože užívání rilzabrutinibu může toto onemocnění zhoršit.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nemají užívat pacienti mladší 18 let. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u této věkové skupiny nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek WAYRILZ

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště pokud užíváte některý z následujících léků, ale nejenom tyto. Je to proto, že rilzabrutinib může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léky. Některé další léky mohou také ovlivnit účinek rilzabrutinibu.

- Léky, které mohou zvyšovat koncentraci rilzabrutinibu v krvi, a tím zesílit nežádoucí účinky
 - Ritonavir, itakonazol a flukonazol (používané k léčbě virových a mykotických infekcí)
 - Klarithromycin a erythromycin (používané k léčbě bakteriálních infekcí)
 - Verapamil a diltiazem (používané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- Léky, které mohou snižovat koncentraci rilzabrutinibu v krvi a tím snižovat jeho účinnost
 - Rifampicin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)
 - Karbamazepin a fenytoin (což jsou léky k léčbě epilepsie a stabilizátory nálady)
 - Inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, esomeprazol, lansoprazol a pantoprazol (používané k léčbě kyselého refluxu a pálení žáhy)
 - Pokud je nutná léčba látkami snižujícími kyselost žaludeční šťávy, zvažte použití léčiv blokujících H₂ receptory jako je famotidin a cimetidin nebo antacid (používané k léčbě kyselého refluxu). Užívejte rilzabrutinib alespoň 2 hodiny před užitím těchto léků.
- Léky, jejichž koncentrace může být zvýšena rilzabrutinibem, a tím se mohou zesílit jejich nežádoucí účinky. Při užívání těchto léků s rilzabrutinibem je nutná opatrnost.
 - Midazolam (používaný k léčbě záchvatů (křečí) nebo epilepsie)
 - Cyklosporin a takrolimus (používané k snížení imunitní reakce a prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu)
 - Digoxin (používaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu nebo srdečních poruch)
- Léky, které mohou být méně účinné, pokud se užívají společně s rilzabrutinibem
 - Hormonální antikoncepce. Není známo, zda rilzabrutinib ovlivňuje účinek hormonální antikoncepce. Je třeba zvážit alternativní nebo doplňkové formy antikoncepce.

Přípravek WAYRILZ s jídlem

Neužívejte tento přípravek s grapefrutem, karambolou, sevilským pomerančem (hořkými pomeranči) a výrobky obsahujícími tyto plody. To proto, že mohou zvýšit množství tohoto přípravku v krvi.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupné informace o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku během těhotenství u lidí. Před zahájením užívání tohoto léku musí být proveden těhotenský test. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento přípravek se nesmí užívat během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a neužívají antikoncepci. Pokud během léčby rilzabrutinibem otěhotníte, okamžitě kontaktujte svého ošetřujícího lékaře.

Není známo, jak rilzabrutinib ovlivňuje to, jak dobře funguje hormonální antikoncepce. Během užívání tohoto léku a jeden měsíc po skončení jeho užívání máte používat účinnou metodu

antikoncepce, abyste zabránila otěhotnění během užívání tohoto léku. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, informujte svého lékaře.

Kojení

Není známo, zda tento přípravek přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat; spolu se svým lékařem se musíte rozhodnout, zda kojit nebo zda Vám bude tento přípravek podán, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos tohoto léku pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud po užívání tohoto přípravku pociťujete závratě, máte se vyhnout řízení nebo obsluze strojů.

Přípravek WAYRILZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek WAYRILZ obsahuje oranžovou žlut' SY (E 110)

Hlinitý lak oranžové žlutí SY je barvivo, které může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek WAYRILZ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka je 400 mg dvakrát denně (jedna tableta 400 mg dvakrát denně).

Neměňte dávku ani nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to lékař nebo lékárník neřekne.

Užívání tohoto přípravku

- Tento přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Pokud se u Vás během léčby objeví průjem, pocit na zvracení nebo bolest v oblasti žaludku (břicha), užívání přípravku s jídlem může tyto nežádoucí účinky zmírnit.
- Tablety užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.
- Tablety polykejte celé a zapijte je sklenicí vody. Tablety nekrájejte, nedrťte ani nežvýkejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku WAYRILZ, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem. Mohou se u Vás vyskytnout možné nežádoucí účinky (viz bod 4).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek WAYRILZ

- Pokud vynecháte dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete, ve stejný den a následující den se vraťte k pravidelnému rozvrhu.
- Vynechaná dávka a další pravidelná plánovaná dávka musí být užity s odstupem delším než 2 hodiny.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud si nejste jistý(jistá), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou o tom, kdy užít další dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek WAYRILZ

Nepřestávejte tento přípravek užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky – méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

Pokud se u Vás objeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků, okamžitě informujte svého lékaře:

- covid-19. Mezi příznaky patří horečka, zimnice, kašel, potíže s dýcháním, bolest v krku nebo nová ztráta chuti nebo čichu.
- infekce plic (zápal plic). Mezi příznaky patří dušnost, bolest na hrudi a kašel s vykašláváním zbarveného hlenu.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Častá řídká stolice (průjem)
- Infekce nosu a hrdla (nazofaryngitida)
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Bolest hlavy
- Bolest žaludku (břicha)
- covid-19
- Bolest kloubů (artralgie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Infekce plic (zápal plic).
- Pocit závratě
- Zvracení
- Porucha trávení (dyspepsie)
- Kašel
- Kožní vyrážka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek WAYRILZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a pouzdře za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek WAYRILZ obsahuje

Léčivou látkou je rilzabrutinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

Pomocnými látkami jsou:

- Jádru tablety: mikrokrystalická celulóza (E 460), krospovidon (typ A) (E 1202), natrium-stearyl-fumarát.
- Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), oranžová žluť SY (E 110) (viz bod 2. Přípravek WAYRILZ obsahuje hlinitý lak oranžové žlutí SY E110)).

Jak přípravek WAYRILZ vypadá a co obsahuje toto balení

WAYRILZ je oranžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky o velikosti 16,6 x 8,1 mm, označená „P“ na jedné straně a „400“ na druhé straně.

Přípravek WAYRILZ se dodává v blistrovém balení obsahujícím 28 potahovaných tablet v papírovém pouzdře. Na každém blistru jsou symboly slunce/měsíce, které Vám pomohou užít dávku ve správnou dobu – slunce pro ranní dávku a měsíc pro večerní dávku. Blistry se sluncem i měsícem obsahují stejný léčivý přípravek.

Jedna krabička obsahuje 28 potahovaných tablet v 1 pouzdře, 56 potahovaných tablet ve 2 pouzdrech nebo 196 potahovaných tablet v 7 pouzdrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 TK
Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lucembursko/Lucembursko

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

Nederland

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
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>