

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

WAYRILZ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg rilsabrutiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 0,8 mg päikeseloojangukollast FCF (E 110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranž kapslikujuline 16,6 × 8,1 mm suurune tablett, mille ühel küljel on märgistus „P“ ja teisel küljel „400“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

WAYRILZ on näidustatud immuuntrombotsütopeenia (ITP) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel teised raviviisid ei toimi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima hematoloogiliste haiguste ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Rilsabrutiniibi soovitatav annus on 400 mg kaks korda ööpäevas.

Kasutamine koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega ning maohappe vähendajatega

Soovitatav kasutamine koos tsütokroom P450 ensüüm 3A (CYP3A) inhibiitorite või indutseerijatega ning maohappe vähendajatega on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.5).

Tabel 1. Kasutamine koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega ning maohappe vähendajatega

	Samaaegselt manustatav ravim	Soovitatav kasutamine
CYP3A inhibiitorid	Tugev ja mõõdukas CYP3A inhibiitor	Vältida rilsabrutiniibi samaaegset manustamist mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega. Kui neid inhibiitoreid kasutatakse lühiajaliselt (näiteks infektsioonivastased ravimid kuni seitse päeva), tuleb rilsabrutiniibi kasutamine katkestada.
		Vältida greibi, tähtvilja ja neid puuvilju sisaldavate toodete ning Sevilla apelsinide samaaegset manustamist rilsabrutiniibiga, kuna need on CYP3A mõõdukad või tugevad inhibiitorid.
	Nõrk CYP3A inhibiitor	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
CYP3A indutseerijad	Tugevad ja mõõdukad CYP3A indutseerijad	Vältida rilsabrutiniibi samaaegset manustamist mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega.
	Nõrk CYP3A indutseerija	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Maohappe vähendajad	Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)	Vältida rilsabrutiniibi samaaegset manustamist PPI-dega.
	H ₂ -retseptori antagonistid või antatsiid	Kui on vaja ravi maohappe vähendajaga, kaaluda H ₂ -retseptori antagonisti (H ₂ RA) või antatsiidi kasutamist. Rilsabrutiniibi tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne H ₂ RA või antatsiidi võtmist.

Vahelejäänud annus

Kui rilsabrutiniibi annus jääb võtmata, peavad patsiendid võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik samal päeval ja naasma tavapärase raviskeemi juurde järgmisel päeval. Vahelejäänud annus ja järgmine tavapärane annus tuleb võtta rohkem kui 2-tunnise vahega. Vahelejäänud annuse kompenseerimiseks ei tohi võtta lisatablette.

Ravi katkestamine

Ravi rilsabrutiniibiga tuleb lõpetada pärast 12-nädalast rilsabrutiniibiga ravi, kui trombotsüütide arv ei suurene tasemeni, mis on piisav kliiniliselt olulise veritsuse vältimiseks.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik. Rilsabrutiniibi ei ole kliinilistes uuringutes raske neerukahjustusega patsientidel uuritud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh' klass A) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik. Rilsabrutiniibi ei ole kliinilistes uuringutes raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel uuritud. Mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidele ei tohi rilsabrutiniibi manustada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rilsabrutiniibi ohutus ja efektiivsus ITP-ga lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Rilsabrutiniibi manustatakse suu kaudu.

Tablette võib võtta iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Seedetrakti sümptomitega patsientidel võib rilsabrutiniibi võtmine koos toiduga parandada taluvust. Patsiente tuleb juhendada tablette tervelt koos veega alla neelama. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, et tagada kogu annuse korrektne manustamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsised infektsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud tõsistest infektsioonidest (sh bakteriaalsed, viiruslikud või seeninfektsioonid) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad rilsabrutiniibi võtmise ajal kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistel naistel kontrollida raseduse staatust.

Maksakahjustus

Mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidele ei tohi rilsabrutiniibi manustada (vt lõik 5.2). Bilirubiini ja transaminaaside taset tuleb hinnata ravieelselt ja vastavalt kliinilisele näidustusele rilsabrutiniibiga ravi ajal. Patsientidel, kellel tekivad pärast rilsabrutiniibi manustamist kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, tuleb jätkata jälgimist maksafunktsiooni testide kõrvalekallete ja kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes vastavalt kliinilisele näidustusele.

QT-intervalli lühenemine

ITP patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi QTc-intervalli muutusi. Põhjalikus QT-uuringus põhjustas rilsabrutiniib QTc-intervalli lühenemist (vt lõik 5.1). Kuigi selle lei aluseks olev mehhanism ja ohutusala olulisus ei ole teada, peavad arstid rilsabrutiniibi määramisel patsientidele, kellel on QTc-intervalli edasise lühenemise risk (nt kaasasündinud lühikese QT sündroom või patsiendid, kellel on selline sündroom perekonna anamneesis), olema ettevaatlikud.

Abiained

Päikeseloojangukollane FCF

Ravim sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rilsabrutiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu.

Ained, mis võivad suurendada rilsabrutiniibi plasmakontsentratsiooni

Rilsabrutiniibi samaaegne manustamine mõõduka või tugeva CYP3A inhibiitoriga suurendab rilsabrutiniibi plasmakontsentratsiooni. Rilsabrutiniibi kontsentratsiooni suurenemine võib suurendada rilsabrutiniibi kõrvaltoimete riski.

CYP3A inhibiitorid

Tugeva CYP3A inhibiitori (ritonaviiri) samaaegne manustamine suurendas tervetel isikutel rilsabrutiniibi C_{max} -i ligikaudu 5 korda ja AUC-d 8 korda.

Vältida mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitorite (nt ritonaviir, klaritromütsiin, itrakonasool, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil, diltiaseem) samaaegset manustamist rilsabrutiniibiga. Kui neid inhibiitoreid kasutatakse lühiajaliselt (näiteks infektsioonivastaseid ravimeid seitse päeva või vähem), tuleb rilsabrutiniibi manustamine katkestada (vt lõik 4.2).

Vältida greibi, tähtvilja ja neid puuvilju sisaldavate toodete ning Sevilla apelsinide samaaegset manustamist rilsabrutiniibiga, kuna need on CYP3A mõõdukad või tugevad inhibiitorid.

P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid

Pärast rilsabrutiniibi ja tugeva P-gp inhibiitori (kinidiin) samaaegset manustamist täheldati rilsabrutiniibi ekspositsiooni mõõdukast suurenemist, mida ei peetud kliiniliselt oluliseks (12,7% AUC osas), võrreldes ainult rilsabrutiniibi manustamisega.

Ained, mis võivad vähendada rilsabrutiniibi plasmakontsentratsiooni

Rilsabrutiniibi samaaegne manustamine mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega vähendab rilsabrutiniibi plasmakontsentratsiooni. Manustamine koos PPI-ga vähendab rilsabrutiniibi plasmakontsentratsiooni. Rilsabrutiniibi plasmakontsentratsiooni vähenemine võib vähendada rilsabrutiniibi efektiivsust.

CYP3A indutseerijad

Tugeva CYP3A indutseerijaga (rifampitsiin) koosmanustamine vähendas tervetel isikudel rilsabrutiniibi C_{max} -i ja AUC-d ligikaudu 80%.

Rilsabrutiniibi koosmanustamist mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenütoiin) tuleb vältida (vt lõik 4.2).

Maohappe vähendajad

Rilsabrutiniibi lahustuvus väheneb pH tõustes. PPI-ga (esomeprasool) koosmanustamine vähendas rilsabrutiniibi AUC-d tervetel isikudel 51%. Rilsabrutiniibi koosmanustamine H2RA-ga (famotidiin) vähendas rilsabrutiniibi AUC-d ligikaudu 36% ja rilsabrutiniibi ekspositsioonis ei täheldatud olulist muutust, kui rilsabrutiniibi manustati vähemalt 2 tundi enne famotidiini.

Rilsabrutiniibi koosmanustamist PPI-dega tuleb vältida. Kui ravi maohappe vähendajaga on vajalik, kaaluda H2RA kasutamist. Rilsabrutiniibi tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne H2RA võtmist (vt lõik 4.2). Antatsiididega mao pH tõstmise mõju rilsabrutiniibi farmakokineetikale ei ole uuritud ja see võib olla sarnane famotidiini (H2RA) puhul täheldatule. Seetõttu on soovitatav võtta rilsabrutiniibi vähemalt 2 tundi enne antatsiidi võtmist.

Ained, mille plasmakontsentratsioon võib rilsabrutiniibi toimele muutuda

CYP3A substraadid

Rilsabrutiniib on nii CYP3A4 ensüümi *in vitro* inhibiitor kui ka indutseerija. Rilsabrutiniibi ühekordse annuse 400 mg manustamine koos CYP3A substraadiga (midasolaam) suurendas substraadi ekspositsiooni tervetel isikudel 1,7 korda. Kui midasolaami manustati 2 tundi pärast rilsabrutiniibi annust, suurenes midasolaami ekspositsioon ligikaudu 2,2 korda. Rilsabrutiniibi mitmeannuselise raviskeemi mõju CYP3A4 aktiivsusele kliinilistes uuringutes ei hinnatud. Rilsabrutiniibi samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise ulatusega CYP3A substraatidega (nt tsüklosporiin) tuleb olla ettevaatlik.

Transporteri substraadid

Rilsabrutiniibil on *in vitro* näidatud potentsiaali inhibeerida P-gp, BCRP ja OATP1B3 transportereid. Seetõttu tuleb rilsabrutiniibi samaaegsel manustamisel P-gp, BCRP või OATP1B3 suhtes tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt digoksiin, tsüklosporiin, takroliimus), võimalike koostoimete tõttu teiste ravimitega olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Rilsabrutiniibi toime hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite plasmakontsentratsioonile ei ole teada. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised ravi ajal ja vähemalt 1 kuu pärast rilsabrutiniibi kasutamise lõpetamist kasutama alternatiivset mittehormonaalset või täiendavat väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad rilsabrutiniibiga ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5 võimaliku koostoime kohta hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistel naistel kontrollida raseduse staatust.

Rasedus

Rilsabrutiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Olemasolevate mittekliiniliste loomkatsete põhjal võib esineda oht lootele (vt lõik 5.3). Rilsabrutiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Imetamine

Rilsabrutiniibi või selle metaboliitide esinemise kohta inimese rinnapiimas, toime kohta piima sekretsioonile või rinnaga toidetavale imikule andmed puuduvad. Rilsabrutiniibi ohutu kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal ei saa järeldusi teha. Rilsabrutiniibi tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu emale kaalub üles võimalikud riskid, sealhulgas riski rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

Rilsabrutiniibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Rilsabrutiniibi mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele uuriti rottidel annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas [inimese ekvivalentannus (*Human Equivalent Dose*, HED) 48 mg/kg ööpäevas]. Loomkatsed ei näita mingit mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rilsabrutiniibil võib olla vähene mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Mõnel rilsabrutiniibi võtval patsiendil on teatatud kergest pearinglusest ja seda tuleb patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võime hindamisel arvesse võtta.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (34,5%), iiveldus (25,4%), peavalu (18,3%), kõhuvalu (15,8%), COVID-19 (15,5%), nasofarüingiiit (11,6%) ja artralgia (11,3%). Kõige sagedamad

kõrvaltoimed, mis põhjustasid rilsabrutiniibi kasutamise katkestamise ja mis esinesid 2 patsiendil (0,7%), olid kõhulahtisus, iiveldus, peavalu ja kopsupõletik.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kui ei ole teisiti märgitud, põhinevad järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused 284 ITP patsiendil, kes said rilsabrutiniibi I/II ja III faasi kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). Ekspositsiooni kestuse mediaan oli 6,6 kuud (vahemik: < 1 kuu kuni 70,8 kuud).

Kõrvaltoimed on jaotatud MedDRA iga eelistermini esmase organsüsteemi klassi järgi. Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi igas organsüsteemi klassis ja esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus (kõik astmed)
Infektsioonid ja infestatsioonid	COVID-19	Väga sage
	Nasofarüingiit	Väga sage
	Pneumoonia*	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Oksendamine	Sage
	Düspepsia	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage

*Aspergilloosi tõttu kahel juhul

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Rilsabrutiniibiga kokku puutunud patsientide seas olid kõige sagedamad infektsioonidega seotud kõrvaltoimed COVID-19 (15,5%) ja nasofarüingiit (11,6%). Enamik infektsioonidest olid 1. või 2. astme infektsioonid ja taandusid 8 päeva jooksul. Neil, kellel tekkis infektsioonidega seotud kõrvaltoime, oli aja mediaan sümptomite avaldumiseni 2,9 kuud (vahemik 1 päev; 41,7 kuud). Uuringu LUNA-3 topeltpimedal perioodil esines 2. või kõrgema astme infektsioon rilsabrutiniibi rühmas 17,3%-l ja platseeborühmas 14,5%-l patsientidest. 3. või kõrgema astme infektsioon esines rilsabrutiniibi rühmas 3,8%-l ja platseeborühmas mitte ühelgi juhul. Uuringu LUNA-3 topeltpimedal perioodil esines rilsabrutiniibi rühmas kahel (1,5%) patsiendil tõsine 3. või kõrgema astme infektsioon, sealhulgas üks surmaga lõppenud aspergilloosist ja COVID-19-st tingitud kopsupõletiku juhtum, ning platseeborühmas mitte ühelgi juhul.

Seedetrakti häired

Rilsabrutiniibi saanud patsientidel olid kõige sagedamad seedetrakti kõrvaltoimed kõhulahtisus (34,5%), iiveldus (25,4%) ja kõhuvalu (15,8%). Enamik seedetrakti kõrvaltoimeid olid 1. astme kõrvaltoimed ja taandusid kestuse mediaaniga 19 päeva iivelduse korral, 12 päeva kõhuvalu korral ja

ligikaudu 7 päeva kõhulahtisuse korral. Neil, kellel tekkis seedetrakti kõrvaltoime, oli seedetrakti häirete aja mediaan avaldumiseni 4 päeva (vahemik 1 päev; 12,7 kuud).

Lööve

Rilsabrutiniibi saanud patsientidel ei olnud lööbed (sh makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, erüteemiline lööve, sügelev lööve, erüteem, nodoosne erüteem, urtikaaria) tõsised. Kõik olid 1. või 2. raskusastmega. Neil, kellel tekkis kõrvaltoimena lööve, oli aja mediaan avaldumiseni 3,4 kuud (vahemik 6 päeva; 57,7 kuud).

Teised patsientide erirühmad

Eakad

Rilsabrutiniibi saanud patsientidest (n = 284) oli 51 (17,9%) 65-aastased või vanemad. Nendest eakatest patsientidest tekkis kahel (3,9%) patsiendil tõsise kõrvaltoimena kopsupõletik. Alla 65-aastastest patsientidest oli kolmel (1,3%) patsiendil tõsiste kõrvaltoimetenähtetena kopsupõletik ja COVID-19.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#))* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rilsabrutiniibi üleannustamise korral spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning viivitamatult rakendada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Brutoni türosiinkinaas (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK) on B-rakkude ja kaasasündinud immuunrakkude rakusisene signaalimolekul. B-rakkudes põhjustab BTK signaalimine B-rakkude ellujäämist, proliferatsiooni ja küpsemist. Kaasasündinud immuunrakkudes osaleb BTK põletikulistes radades, mis hõlmavad Toll-tüüpi retseptori signaaliülekannet, Fc-gamma retseptori signaaliülekannet ja NLRP3 inflammasoomi aktiveerimist.

Rilsabrutiniib on selektiivne, kovalentne ja pöörduv BTK inhibiitor, millel on BTK-s kohandatud viibimisaeg, et vähendada sihtmärgiväliseid toimeid. ITP korral vahendab rilsabrutiniib oma terapeutilist toimet mitme immuunsüsteemi moduleerimise kaudu, pärssides B-rakkude aktiveerimist, katkestades FcγR-vahendatud fagotsütoosi ja potentsiaalselt leevendades ITP-ga seotud kroonilist põletikku.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Põhjalikus QT uuringus põhjustas 400 mg rilsabrutiniibi samaaegne manustamine CYP3A inhibiitoriga (ritonaviir) plasmakontsentratsiooni, mis oli 8 korda suurem kui ainult rilsabrutiniibiga ravi korral. Nendes tingimustes ei täheldatud keskmise QTc-intervalli pikenemist kliiniliselt olulise mõjuni. Samas uuringus täheldati kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli lühenemist, mille maksimaalne

lühenemine oli -10,2 ms (90% CI: -12,24, -8,16) pärast supratherapeutilist annust (rilsabrutiniibi ja 100 mg ritonaviiri kombinatsioon)]. Lühenemine oli väiksem [-7,3 ms (90% CI: -9,33, -5,19)] rilsabrutiniibi annuse 400 mg kaks korda ööpäevas korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rilsabrutiniibi ohutust ja efektiivsust primaarse püsiva või kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga (ITP) täiskasvanud patsientidel hinnati III faasi randomiseeritud topeltpimedas (*double-blind*, DB), platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuringus, mis koosnes 24-nädalasest pimeravist, millele järgnes 28-nädalane avatud (*open-label*, OL) periood ja pikaajaline jätku-periood (*long-term extension*, LTE), kus mõlemas uuringus kõik patsiendid said rilsabrutiniibi (uuring LUNA 3). Uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud püsivat ravivastust intravenoossele immunoglobuliinile (IVIg/anti-D) ega kortikosteroidile (*corticosteroid*, CS) või oli neil dokumenteeritud talumatus või ebapiisav ravivastus mis tahes sobivale ITP standardravi kuurile.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rilsabrutiniibi või platseebo rühma ning randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt varasemale splenektomiale ja trombotsütopeenia raskusastmele.

Samaaegselt manustati ITP ravimpreparaatidega [suukaudne CS ja/või trombopoietiini retseptori agonist (*thrombopoietin receptor agonist*, TPO-RA)] stabiilsetes annustes vähemalt 2 nädalat enne uuringu algust ja kogu DB perioodi vältel. Lubatud oli päästeravi.

Ainult patsiendid, kes reageerisid DB perioodi esimese 12 nädala jooksul, said DB ravi jätkata kuni 24. nädalani enne OL perioodi algust. Need, kes ei reageerinud, said siseneda OL perioodi 13. nädalal või uuringust lahkuda. Pärast OL perioodi lõppu said sobilikud patsiendid jätkata LTE perioodi.

Uuringus LUNA 3 randomiseeriti ja raviti 202 patsienti, 133 rilsabrutiniibi rühma ja 69 platseeborühma. Uuringu alguses oli vanuse mediaan 47 aastat (vahemik: 18 kuni 80 aastat), 62,9% olid naised, 61,9% olid valgenahalised ja 31,7% aasialased. 202 patsiendist oli 15,8% (rilsabrutiniib) ja 21,7% (platseebo) 65-aastased ja vanemad, samas kui 4,5% (rilsabrutiniib) ja 4,3% (platseebo) olid 75-aastased ja vanemad.

Uuringu alguses oli enamikul (92,6%) patsientidest krooniline ITP, kusjuures aja mediaan ITP diagnoosimisest oli keskmiselt 7,69 aastat (vahemik: 0,3, 52,2 aastat) ja 27,7%-l oli tehtud splenektomia. Trombotsüütide arvu mediaan oli 15 300/ μ l, peaaegu pooltel (48%) oli see alla 15 000/ μ l. Kahekümne neljal (11,9%) patsiendil oli ainult üks varasem ravi ja 178-l (88,1%) patsiendil oli ≥ 2 varasemat ravi. Varasemate ravimeetodite, sh splenektomia, mediaanarv oli 4 (vahemik: 1 kuni 15). Varasemad ITP ravimeetodid olid erinevad, kusjuures kõige levinumad varasemad ravimeetodid olid CS (95,5%), TPO-RA-d (68,8%), IVIg või anti-D immunoglobuliinid (55,4%) ja anti-CD20 monoklonaalne antikeha/rituksimab (35,1%). Lisaks said 65,8% patsientidest uuringu alguses nii CS-i kui ka TPO-RA-sid. Ravieelsed näitajad olid mõlemas rühmas üldiselt sarnased.

DB perioodil oli ravi kestuse mediaan rilsabrutiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 98 päeva (vahemik: 22 kuni 182) ja 84 päeva (vahemik: 17 kuni 173). Ravi kumulatiivne kestus oli rilsabrutiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 44,3 osaleja-aastat ja 17,9 osaleja-aastat. Kõik rilsabrutiniibiga ravitud patsiendid said 400 mg kaks korda ööpäevas. Lisaks said 39,8% patsientidest rilsabrutiniibi ilma CS-ta või TPO-RA-ta, 25,6% said rilsabrutiniibi ja CS, 18,8% said rilsabrutiniibi ja TPO-RA-d ning 15,8% said rilsabrutiniibi ja nii CS kui ka TPO-RA-d.

DB-perioodi esimese 12 nädala jooksul saavutas trombotsüütide arvu muutuse ($\geq 50\,000/\mu$ l või vahemikus 30 000/ μ l kuni $< 50\,000/\mu$ l ja kahekordistus ravieelsega võrreldes) 85 (63,9%) patsienti rilsabrutiniibi rühmas ja 22 (31,9%) patsienti platseeborühmas. DB-perioodil ravivastuse saavutanud patsientide seas oli trombotsüütide arvu muutuse mediaanaeg rilsabrutiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 15 päeva ja 50 päeva. Need, kes saavutasid trombotsüütide arvu muutuse 13. nädalaks, said DB-perioodi jätkata. Rilsabrutiniibi ja platseeborühmas katkestas DB-perioodi vastavalt viiskümmend viis (41,4%) ja 55 (79,7%) patsienti, kuna nad ei saavutanud trombotsüütide

ravivastuse eelnevalt määratletud kriteeriume ja/või uurija hinnangul ravivastus puudus. Neil isikutel loeti esmase tulemusnäitaja analüüsis ravi ebaõnnestunuks.

Uuringus LUNA 3 oli esmane tulemusnäitaja püsiv trombotsüütide ravivastus. Püsivaks trombotsüütide ravivastuseks loeti iganädalase trombotsüütide arvu $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ saavutamist vähemalt 8 nädala jooksul 24-nädalase DB-perioodi viimase 12 nädala jooksul ilma päästeravita. Püsiva ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli rilsabrutiniibi rühmas (23,3%) DB-perioodil oluliselt suurem kui platseeborühmas (0%) (uuringu tulemused vt tabel 3). Rilsabrutiniibi koos CS-i ja/või TPO-RA-ga saanud patsientidel oli püsiv trombotsüütide ravivastus arvuliselt suurem protsent (27,5%), võrreldes rilsabrutiniibi monoterapiat saanud patsientidega (17%).

Peamised teised tulemusnäitajad olid trombotsüütide ravivastuse püsivus, kliinilise ravivastuse algus, päästeravi kasutamine ja patsientide teatatud veritsusega seotud tulemus (uuringu tulemused vt tabel 3).

Tabel 3. Uuringu LUNA 3 tulemused 24-nädalase DB perioodi jooksul – täiskasvanute ITT populatsioon

Uuringu tulemused	Statistika	Rilsabrutiniib 400 mg 2 korda ööpäevas (N = 133)	Platseebo (N = 69)
Püsiv trombotsüütide ravivastus¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95% CI	16,12, 30,49	0,00; 0,00
	Riski erinevus (95% CI) vs. platseebo	23,1 (15,95, 30,31)	
	p-väärtus < 0,0001		
Trombotsüütide ravivastusega nädalate arv			
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ või vahemikus $30\,000/\mu\text{l}$ ja $< 50\,000/\mu\text{l}^2$	LS ⁴ keskmine (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS keskmine erinevus (SE) vs. platseebo	6,46 (0,782)	
	95% CI	4,923, 7,990	
	p-väärtus < 0,0001		
$\geq 30\,000/\mu\text{l}^3$	LS keskmine (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS keskmine erinevus (SE) vs. platseebo	6,31 (0,776)	
	95% CI	4,787, 7,831	
	p-väärtus < 0,0001		
Aeg esimese trombotsüütide ravivastuseni²	Esimese trombotsüütide ravivastuseni kulunud päevade arvu mediaan (95% CI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	p-väärtus < 0,0001		
Päästeravi vajadus	n (%)	44 (33.1)	40 (58)

	Päästeravi esmakordse kasutamiseni kulunud päevade arvu mediaan (95% CI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-väärtus = 0,0007		
IBLS-skoori⁶ muutus algtaasemest 25. nädalal	LS keskmine (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS keskmine erinevus (SE) vs. platseebo	-0,087 (0,0251)	
	95% CI	-0,1358, -0,0373	
	p-väärtus = 0,0006		

¹ Defineeritakse kui osalejate osakaal, kes suutsid saavutada trombotsüütide arvu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ $\geq$ kahel kolmandikul vähemalt kaheksast mittevahetajavast iganädalasest plaanilisest trombotsüütide mõõtmisest 24-nädalase pimeraviperioodi viimase 12 nädala jooksul ilma päästeravita, eeldusel, et vähemalt kahel mittevahetajavast iganädalasel plaanilisel trombotsüütide mõõtmisel on $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ 24-nädalase pimeraviperioodi viimase 6 nädala jooksul.

² Trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ või vahemikus $30\ 000/\mu\text{l}$ ja $< 50\ 000/\mu\text{l}$ ning vähemalt kahekordistunud võrreldes algtaasemega ilma päästeravita.

³ Trombotsüütide arv $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ ja vähemalt kahekordistunud võrreldes algtaasemega ilma päästeravita.

⁴ LS: Vähimruut

⁵ NR: Ei saavutatud

⁶ ITP veritsuse skaala (*Bleeding Scale*, IBLS) on veritsuse hindamise küsimustik, mille skoorid jäävad vahemikku 0 kuni 2, kusjuures kõrgemad skoorid näitavad märgatava verejooksu suuremat esinemist; keskmine anotoomiliste piirkondade löikes.

Pärast DB-perioodi sisenes OL-perioodi 180 patsienti (115 patsienti rilsabrutiniibi rühmast ja 65 patsienti platseeborühmast DB-perioodil), kusjuures ravikuuri kumulatiivne kestus oli 75,6 osaleja-aastat. Nendest 180 patsiendist lõpetas 115 patsienti 28-nädalase OL-perioodi.

OL-perioodil saavutas 14/65 (21,5%) platseeborühma patsienti pärast rilsabrutiniibi manustamist püsiva ravivastuse ja 10/84 (11,9%) rilsabrutiniibi rühma patsienti saavutas püsiva ravivastuse, hoolimata sellest, et DB-perioodil ei saavutatud püsivat ravivastust.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada rilsabrutiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ITP näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

ITP populatsiooni hinnanguline keskmine C_{max} (%CV) ja AUC_{24h} (%CV) tasakaaluseisundis olid vastavalt 150 ng/ml (56%) ja 1540 ng.h/ml (57,5%). Kumulatsioon, mida peegeldab maksimaalsete mediaankontsentratsioonide kordne muutus, oli annuse 400 mg kaks korda ööpäevas manustamise järgselt 1,3-kordne. Annusevahemikus 300 mg kuni 600 mg suureneb rilsabrutiniibi ekspositsioon ligikaudu annusega proportsionaalselt.

Imendumine

Rilsabrutiniibi absoluutne suukaudne biosaadavus oli 4,73%. Rilsabrutiniibi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja mediaan (T_{max}) oli 0,5 kuni 2,5 tundi.

Toidu mõju

Pärast ühekordse 400 mg tableti manustamist koos kõrge rasvasisaldusega ja kalorsusega toiduga ei täheldatud rilsabrutiniibi AUC ega C_{max} -i kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Saadud T_{max} hilines 1,5 tundi.

Jaotumine

Jaotusruumala terminaalfaasis (V_z) pärast intravenooset manustamist on 149 l. Rilsabrutiniibi seonduvus plasmavalkudega *in vitro* on 97,5%, peamiselt inimese seerumi albumiiniga, ning vere ja plasma suhe on 0,786.

Metabolism

Rilsabrutiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A ensüümide abil.

Eritumine

Rilsabrutiniib eritub plasmast kiiresti, $t_{1/2}$ on ligikaudu 3...4 tundi.

Pärast ühekordse 400 mg 14C-märgistatud rilsabrutiniibi annuse manustamist eritus radioaktiivsus peamiselt roojaga (~86%) ning vähemal määral uriiniga (~5%) ja sapiga (~6%). Ligikaudu 0,03% rilsabrutiniibist eritub muutumatu kujul uriiniga.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei avaldanud sugu, kehakaal (vahemikus 36...140 kg), rass/etniline kuuluvus ja vanus (vahemikus 12...80 aastat) rilsabrutiniibi farmakokineetikale olulist mõju. Rilsabrutiniibi farmakokineetika Hiina ja Jaapani populatsioonides on sarnane valgenahaliste omaga.

Maksakahjustus

Rilsabrutiniibi ekspositsioon suurenes kerge maksakahjustuse (Child-Pugh' klass A) korral ligikaudu 1,5 korda ja mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' klass B) korral ligikaudu 4,5 korda. Rilsabrutiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel.

Neerukahjustus

Rilsabrutiniibi kliinilistes uuringutes osalesid kerge (60...90 ml/min) või mõõduka (30...60 ml/min) neerukahjustusega patsiendid. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et kerge või mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta rilsabrutiniibi ekspositsiooni.

Transporteri inhibeerimine

Rilsabrutiniib osutus *in vitro* P-gp substraadiks ja vähemal määral potentsiaalselt BCRP substraadiks. Rilsabrutiniib ei olnud OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ega BSEP substraat. Rilsabrutiniib näitas *in vitro* potentsiaali inhibeerida P-gp, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP-d. PBPK simulatsioonid näitavad aga, et rilsabrutiniib ei avalda olulist mõju P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 substraadile (vt lõik 4.5).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Plasmaekspositsioon ja BTK hõivatus

Rilsabrutiniibi süsteemne ekspositsioon kestab lühikest aega ja toime sihtmärgile kestab kaua tänu aeglasele dissotsiatsioonile BTK-st. Terapeutiliste annuste korral tervetel osalejatel täheldati perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes püsivat BTK hõivatust 24 tunni jooksul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

6-kuulises korduvannuse toksikoloogilises uuringus rottidel identifitseeriti sihtorganitena söögitoru (hemorraagia), kaksteistsõrmiksool (hemorraagia), magu (hemorraagia), aju (põletik; neutrofiilne põletik), emakas (paisunud, püometra), emakakael (paisunud emakas), tupp (paisunud emakas) ja munasarjad (paisunud emakas). Täheldatava kahjuliku toime puudumine (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) oli isastel 150 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 4,5-kordne) ja emastel 50 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 3,7-kordne). 4-nädalase taastumisperioodi lõpus ei täheldatud rilsabrutiniibiga seotud muutusi, välja arvatud aju. Ajus ei täheldatud neurodegeneratsiooni ega rakkude muutuste märke.

9-kuulises korduvannuse uuringus koertel identifitseeriti sihtorganitena magu (suurenenud intraepiteliaalsete lümfotsüütide arv koos limaskesta atroofiaga) ja maks (Kupfferi rakkude pigment, Kupfferi rakkude hüpertroofia ja ALAT ja ASAT tõus). Selle uuringu NOAEL-iks loeti 30 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 0,4...0,5 korda). 4-nädalase taastumisperioodi lõpuks olid maksa ja mao leiud, välja arvatud Kupfferi rakkude pigment, pöördunud.

Kantserogeensus/genotoksilisus

Rilsabrutiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalses pöördmutageensuse (Amesi) testis, ei olnud klastogeenne *in vitro* inimese perifeersete lümfotsüütide kromosoomaberratsiooni testis ega olnud klastogeenne *in vivo* luuüdi mikrotuuma testis rottidel.

Rilsabrutiniib ei olnud kantserogeenne 6-kuulises transgeense hiire uuringus. Kaheaastases rottide kartsinogeensusuuringus täheldati isastel rottidel rilsabrutiniibiga seotud kilpnäärme adenoomi ja kartsinoomi annuse 100 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 2,4-kordne) manustamisel. Mittekantserogeenseks annuseks loeti isastel 30 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 0,64-kordne) ja emastel 5 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 0,13-kordne). Transkriptoomiline analüüs viitab sellele, et rottidel esinevad kilpnäärmekasvajad tulenevad rilsabrutiniibi vahendatud kilpnäärmehormoonide regulatsiooni häiretest. See mittegenotoksiline toime osutus spetsiifiliseks rottidele ja mehhanismi ei peeta inimestele oluliseks, mistõttu peetakse kilpnäärmekasvajate tekkeriski inimestel madalaks. Selles uuringus täheldati mesenteeriliste lümfisõlmede puhul mitteneoplastilist erütrotsütoosi.

Arengu- ja reproduktiivtoksilisus

Isaste ja emaste rottide kombineeritud fertiilsusuuringus ei täheldatud rilsabrutiniibiga seotud toimeid ühelegi reproduktiivsele parameetrile. Fertiilsuse, reproduktiivse võimekuse ja varajase embrüonaalse arengu NOAEL-iks loeti 300 mg/kg ööpäevas (HED 48 mg/kg ööpäevas), mis on suurim hinnatud annus.

Rottide ja küülikute embrüo-loote toksilisuse lõplikes uuringutes ei täheldatud rilsabrutiniibiga seotud loote arengut ega loote väliseid, vistseraalseid ega skeleti väärarenguid. Embrüo-loote arengu NOAEL-id olid rottidel ja küülikutel vastavalt 300 ja 100 mg/kg ööpäevas, mis olid suurimad hinnatud annused. Embrüo-loote NOAEL-i ekspositsioonisuhted (AUC) võrreldes inimese kliinilise ekspositsiooniga annusega 400 mg kaks korda ööpäevas olid rottidel ja küülikutel vastavalt 11,1 ja 4,5 korda. Samade suurimate annuste korral täheldati teadmata tähtsusega skeleti variatsioone. Variatsioonid seisnesid rindkere- ja nimmelülide arvu nihkes (rottidel ja küülikutel) ning liigsete roidepaaride esinemissageduse suurenemises (rottidel). Selliseid variatsioone ei täheldatud rottidel ja küülikutel vastavalt annuste 150 ja 30 mg/kg ööpäevas korral (mille tulemuseks oli vastavalt 11,9- ja 0,24-kordne kliiniline ekspositsioon annuse 400 mg kaks korda ööpäevas korral). Rottide embrüo-loote vahemiku leidmise uurimuslikus uuringus täheldati implantatsioonijärgse kaotuse ja varajase resorptsiooni esinemissageduse suurenemist ning loote kaalu vähenemist annusega 500 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 21,8-kordne). Loote väliseid, vistseraalseid ja skeleti muutusi täheldati annuse 500 mg/kg ööpäevas korral. ≤ 150 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 10-

kordne) vääraarenguid ei täheldatud. Küüliku embrüo-loote vahemiku leidmise uuringus täheldati varajase resorptsiooni esinemissageduse kergest suurenemist annuse 150 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 5,6-kordne) korral. Loote vistseraalseid muutusi täheldati annuse 150 mg/kg ööpäevas (AUC ekspositsiooni piir 5,6-kordne) korral.

Suukaudselt manustatud rilsabrutiniibi pre-/postnataalse arengutoksilisuse uuringus peeti ema (F0) süsteemse toksilisuse NOAEL-iks 50 mg/kg ööpäevas (HED 8,1 mg/kg ööpäevas). F1 vastsündinu/arengutoksilisuse NOAEL-iks loeti 150 mg/kg ööpäevas (HED 24,2 mg/kg ööpäevas) ja F1 vanemliku süsteemi toksilisuse, F1 reproduktiivtoksisuse ja F2 embrüonaalse toksilisuse NOAEL-ideks loeti 300 mg/kg ööpäevas (HED 48 mg/kg ööpäevas).

Muud toksilisuse uuringud

Rilsabrutiniib ei näidanud *in vitro* 3T3 neutraalpunase omastamise fototoksilisuse testis fototoksilisuse potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E 460(i))
Krospovidoon (tüüp A) (E 1202)
Naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E 1203)
Makrogool (E 1521)
Titaandioksiid (E 171)
Talk (E 553b)
Päikeseloojangukollane FCF (E 110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge, läbipaistmatu polüvinüülkloriidist (PVC)/polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE)-alumiiniumblisterpakend papist ravimitaskus, millel on päikese/kuu sümbolid ja mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused

Üks blistritasku sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Üks pakend sisaldab:

- 28 õhukese polümeerikattega tabletti
- 56 õhukese polümeerikattega tabletti (2 blistritaskut, igas 28 tabletti)
- 196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 blistritaskut, igas 28 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Hävitamise erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus WAYRILZi turustatakse, on kõigil patsientidel, kes eeldatavasti WAYRILZi kasutavad, juurdepääs järgmisele õppematerjalile või neile antakse see materjal:

- Patsiendikaart (igas pakendis koos pakendi infolehega)

1. Patsiendi õppematerjal:

1.1 Patsiendikaart:

Patsiendikaart on kooskõlas toote märgistusega ja sisaldab järgmisi põhielemente:

- Rasedad ei tohi rilsabrutiniibi kasutada.
- Teave, mis kirjeldab, kuidas vähendada võimalikku kokkupuuteriski raseduse ajal, tuginedes järgmisele:
 - o Enne rilsabrutiniibiga ravi alustamist tuleb teha rasedustest.

- o Rasestumisvõimelised naised peavad rilsabrutiniibiga ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama väga efektiivset rasestumisvastast meetodit.
- o Rilsabrutiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu tuleb kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit või lasta oma meespartneril kasutada barjäärimeetodit.
- o Kui rilsabrutiniibiga ravi ajal toimub rasestumine, võtke kohe ühendust oma raviarstiga.
- Rilsabrutiniibi väljakirjutaja kontaktandmed.
- Rasestumisvõimelisi naisi tuleb juhendada, et nad räägiks rilsabrutiniibi võtmise ajal oma tervishoiutöötajaga rasestumisvastastest vahenditest.
- Juhendage patsienti lugema rilsabrutiniibi ohutuse kohta lisateavet pakendi infolehel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (sinise raamiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

WAYRILZ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rilzabrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg rilsabrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E 110).

Lisainfo vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1974/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/25/1974/002 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/25/1974/003 196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

WAYRILZ 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE RAVIMITASKU (ilma sinise raamita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

WAYRILZ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rilzabrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg rilsabrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E 110).

Lisainfo vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

1. Vajutage ja hoidke all siin
2. Tõmmake blistrikaart välja

Avamisjuhised:

[Avamisjuhiste pilt]

Vajutage nuppu ja hoidke all (1), tõmmates samal ajal välja blistrikaardi (2).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

WAYRILZ 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SISEMINE RAVIMITASKU

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

WAYRILZ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rilzabrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Võtke üks tablett suu kaudu kaks korda ööpäevas

Päev

E.
T.
K.
N.
R.
L.
P.

Päike/Kuu sümbol

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Patsiendikaart

Oluline ohutusteave naistele, kes võtavad WAYRILZi (rilsabrutiniib)

Raviarsti nimi: _____

Raviarsti telefoninumber: _____

Rasedus

- Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui te rasestute rilsabrutiniibiga ravi ajal, võtke kohe ühendust oma raviarstiga.
- Enne selle ravimi võtmist tuleb teha rasedustest.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Kontratseptsioon

- Ei ole teada, kas rilsabrutiniib mõjutab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet.
- Selle ravimi võtmise ajal ja ühe kuu jooksul pärast seda peate kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit, et vältida rasestumist selle ravimiga ravi ajal.
- Rääkige oma arstile, kui te võtate hormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Lisateabe saamiseks rilsabrutiniibi ohutuse kohta lugege pakendi infolehte.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

WAYRILZ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid rilsabrutiniib (*rilsabrutinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on WAYRILZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne WAYRILZi võtmist
3. Kuidas WAYRILZi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas WAYRILZi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on WAYRILZ ja milleks seda kasutatakse

WAYRILZ sisaldab toimeainet rilsabrutiniibi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Brutoni türosiinkinaasi inhibiitoriteks.

WAYRILZi kasutatakse immuuntrombotsütopeeniat (ITP) raviks täiskasvanutel, kui varasem ITP ravi ei ole piisavalt hästi toiminud. ITP on autoimmuunhaigus, mille korral organismi enda immuunsüsteem ründab ja hävitab trombotsüüte veres, põhjustab väsimust ja suurendab veritsuse riski. Trombotsüüte on vaja verehüüvete tekkeks ja veritsuse peatamiseks.

WAYRILZi toimeaine rilsabrutiniib blokeerib Brutoni türosiinkinaasi, mis on organismis leiduv valk, mis mõjutab immuunsüsteemi (keha kaitsemehhanisme). Blokeerides seda valku võib WAYRILZ vähendada vere trombotsüütide hävimist ja aidata suurendada tervete trombotsüütide arvu organismis. See aitab vähendada veritsuse riski.

2. Mida on vaja teada enne WAYRILZi võtmist

WAYRILZi ei tohi võtta

- kui olete rilsabrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on infektsioon või kui teil tekivad sageli infektsioonid.
- teil on maksaprobleeme.
- teil on südamehaigus, mida tuntakse lühikese QT sündroomina või on see sündroom esinenud perekonnas. Rilsabrutiniibi võtmine võib seda seisundit halvendada.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 18-aastastel patsientidel. Ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole teada.

Muud ravimid ja WAYRILZ

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest rilsabrutiniib võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada rilsabrutiniibi toimet.

- Ravimid, mis võivad suurendada rilsabrutiniibi kontsentratsiooni veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski
 - Ritonaviir, itrakonasool ja flukonasool (kasutatakse viirus- ja seeninfektsioonide raviks)
 - Klaritromütsiin ja erütromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
 - Verapamiil ja diltiaseem (kasutatakse kõrge vererõhu raviks)
- Ravimid, mis võivad vähendada rilsabrutiniibi kontsentratsiooni veres ja seega vähendada selle efektiivsust
 - Rifampitsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
 - Karbamasepiin ja fenütoiin (krambivastane ja meeleolu stabilisaator)
 - Prootonpumba inhibiitorid, näiteks omeprasool, esomeprasool, lansoprasool ja pantoprasool (kasutatakse happe refluksi või kõrvetiste raviks)
 - Kui on vaja ravi maohappe vähendajaga, kaaluge H₂-blokaatori, näiteks famotidiini ja tsimetidiini või antatsiidide (kasutatakse happe refluksi raviks) kasutamist. Võtke rilsabrutiniibi vähemalt 2 tundi enne nende ravimite võtmist.
- Ravimid, mille kontsentratsioon võib rilsabrutiniibi toimetel suurened ja seega suurendada nende kõrvaltoimete risk. Nende ravimite võtmisel koos rilsabrutiniibiga tuleb olla ettevaatlik.
 - Midasolaam (kasutatakse krampide (krambihooegade) või epilepsia raviks).
 - Tsüklosporiin ja takroliimus (kasutatakse immuunreaktsioonide vähendamiseks ja organi äratõukereaktsiooni ennetamiseks).
 - Digoksiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).
- Ravimid, mis võivad rilsabrutiniibiga koos võttes olla vähem efektiivsed.
 - Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid. Ei ole teada, kas rilsabrutiniib mõjutab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Kaaluda tuleb alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

WAYRILZ koos toiduga

Ärge võtke seda ravimit koos greibi, tähtvilja e karambola ja neid puuvilju sisaldavate toodetega ega mõruapelsinidega (Sevilla apelsinid), sest need võivad suurendada ravimi hulka teie veres.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimi ohutuse kohta raseduse ajal inimestele andmed puuduvad. Enne selle ravimi võtmist tuleb teha rasedustest. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal ning rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te rasestute rilsabrutiniibiga ravi ajal, võtke kohe ühendust oma raviarstiga.

Ei ole teada, kas rilsabrutiniib mõjutab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Te peate selle ravimi võtmise ajal ja ühe kuu jooksul pärast seda kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit, et vältida rasestumist selle ravimiga ravi ajal. Palun rääkige oma arstile, kui te võtate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga; teie ja teie arst peate otsustama, kas te peate last rinnaga toitmata või kas teile antakse seda ravimit, võttes arvesse rinnaga toitmise kasu lapsele ja selle ravimi kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pärast selle ravimi võtmist pearinglus, peate vältima autojuhtimist ja masinate käsitlemist.

WAYRILZ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

WAYRILZ sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E 110)

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk on värvaine, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas WAYRILZi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Soovitav annus on 400 mg kaks korda ööpäevas (üks 400 mg tablett kaks korda ööpäevas).

Ärge muutke annust ega lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst või apteeker ei ole teile seda öelnud.

Ravimi võtmine

- Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma. Kui teil tekib ravi ajal kõhulahtisus, iiveldus või kõhuvalu, võib ravimi võtmine koos toiduga neid kõrvaltoimeid vähendada.
- Võtke tablette iga päev umbes samal ajal.
- Neelake tabletid tervelt koos klaasitäie veega. Ärge lõigake, purustage ega närige tablette.

Kui te võtate WAYRILZi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu arsti või apteekriga. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed (vt lõik 4).

Kui te unustate WAYRILZi võtta

- Kui annus jääb vahele, võtke see niipea kui meelde tuleb samal päeval ja naaske järgmisel päeval tavapärase ajakava juurde.
- Vahelejäädud annus ja järgmine tavapärane annus tuleb võtta rohkem kui 2-tunnise vahega.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te pole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, millal järgmine annus võtta.

Kui te lõpetate WAYRILZi võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed – aegajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Teavitage oma arsti kohe, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- COVID-19. Sümptomiteks on palavik, külmavärinad, köha, hingamisraskused, kurguvalu või maitse- või lõhnataju kadu.
- kopsupõletik (pneumoonia). Sümptomiteks on õhupuudus, valu rindkeres ja köha, millega kaasneb värvunud rögaeritus.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Sage vedel väljaheide (kõhulahtisus)
- Nina ja kurgu infektsioonid (nasofarüngiit)
- Iiveldus
- Peavalu
- Kõhuvalu
- COVID-19
- Liigesevalu (artralgia).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Pearinglus
- Oksendamine
- Seedehäired (düspepsia)
- Köha
- Nahalööve.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas WAYRILZi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja ravimitaskul pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida WAYRILZ sisaldab

- Toimeaine on rilsabrutiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg rilsabrutiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos (E 460(i)), krospovidoon (tüüp A) (E 1202), naatriumstearüülfumaraat.
 - Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol (E 1203), makrogool (E 1521), titaandioksiid (E 171), talk (E 553b), päikeseloojangukollane FCF (E 110) (vt lõik 2 „WAYRILZ sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E 110)).

Kuidas WAYRILZ välja näeb ja pakendi sisu

WAYRILZ on oranž kapslikujuline õhukese polümeerikattega 16,6 x 8,1 mm suurune tablett, mille ühel küljel on tähistus „P“ ja teisel küljel „400“.

WAYRILZ on saadaval blisterpakendis, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti papptaskus. Igal blisteril on päikese/kuu sümbolid, mis aitavad teil annust õigel ajal võtta – päike hommikuse annuse ja kuu õhtuse annuse jaoks. Nii päikese- kui ka kuublistrid sisaldavad sama ravimit.

Üks karp sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti 1 ravimitaskus, 56 õhukese polümeerikattega tabletti 2 ravimitaskus või 196 õhukese polümeerikattega tabletti 7 ravimitaskus.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Holland

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.