

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

WAYRILZ 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg rilzabrutiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 0,8 mg bojila sunset yellow FCF (E 110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančasta tableta u obliku kapsule veličine 16,6 x 8,1 mm, s utisnutom oznakom „P“ na jednoj i „400“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

WAYRILZ je indiciran za liječenje imunosne trombocitopenije (ITP) u odraslih bolesnika koji su refraktorni na druge terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hematoloških bolesti.

Doziranje

Preporučena doza rilzabrutiniba iznosi 400 mg dvaput na dan.

Primjena s inhibitorima ili induktorima CYP3A i lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline

Preporuke za primjenu s inhibitorima ili induktorima enzima citokroma P450 3A (CYP3A) i lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline navedene su u Tablici 1 (vidjeti dio 4.5).

Tablica 1: Primjena s inhibitorima ili induktorima CYP3A i lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline

	Istodobno primijenjeni lijek	Preporuke za primjenu
Inhibitori CYP3A	Snažni i umjereni inhibitori CYP3A	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A. Ako će se ti inhibitori primjenjivati kratkoročno (npr. liječenje antiinfektivnim lijekovima do 7 dana), primjenu rilzabrutiniba treba privremeno prekinuti.
		Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s grejpom, karambolom i proizvodima koji sadrže to voće te gorkom narančom jer su oni umjereni ili snažni inhibitori CYP3A.
	Slabi inhibitori CYP3A	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Induktori CYP3A	Snažni i umjereni induktori CYP3A	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A.
	Slabi induktori CYP3A	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline	Inhibitori protonske pumpe	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s inhibitorima protonske pumpe.
	Antagonisti H2 receptora ili antacidi	Ako je bolesniku potrebno liječenje lijekom koji smanjuje količinu želučane kiseline, treba razmotriti primjenu antagonista H2 receptora ili antacida. Rilzabrutinib treba uzeti najmanje 2 sata prije antagonista H2 receptora ili antacida.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu rilzabrutiniba, treba uzeti propuštenu dozu čim prije istoga dana, a od sljedećeg dana nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Propuštena i sljedeća redovno planirana doza moraju se uzeti u razmaku većem od 2 sata. Dodatne tablete se ne smiju uzeti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prekid liječenja

Liječenje rilzabrutinibom treba prekinuti nakon 12 tjedana terapije rilzabrutinibom ako se broj trombocita ne poveća na dostatnu razinu da se spriječi klinički značajno krvarenje.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Rilzabrutinib se u kliničkim ispitivanjima nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A). Rilzabrutinib se u kliničkim ispitivanjima nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Rilzabrutinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost rilzabrutiniba u djece i adolescenata s ITP-om mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Rilzabrutinib je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete se mogu uzimati u približno isto vrijeme svaki dan, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). U bolesnika kod kojih se pojave gastrointestinalni simptomi podnošljivost se može poboljšati uzimanjem rilzabrutiniba s hranom. Bolesnike treba uputiti da tablete progutaju cijele s vodom. Tablete se ne smiju dijeliti, drobiti ili žvakati kako bi se osiguralo pravilno primanje cijele doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ozbiljne infekcije

Tijekom kliničkih ispitivanja prijavljene su ozbiljne infekcije (uključujući bakterijske, virusne ili gljivične) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije te ih na odgovarajući način liječiti.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju rilzabrutinib (vidjeti dio 4.6). U žena reproduktivne dobi treba utvrditi status trudnoće prije početka liječenja.

Oštećenje jetrene funkcije

Rilzabrutinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim (Child Pugh stadij B) ili teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Vrijednosti bilirubina i transaminaza moraju se procijeniti na početku liječenja i kad je to klinički indicirano tijekom liječenja rilzabrutinibom. U bolesnika kod kojih se nakon uvođenja rilzabrutiniba pojave odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije potrebno je nastaviti pratiti parametre jetrene funkcije te kliničke znakove i simptome u skladu s kliničkom indikacijom.

Skraćenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s ITP-om nisu opažene klinički značajne promjene QTc intervala. U temeljitom ispitivanju utjecaja na QT interval, rilzabrutinib je skratio QTc interval (vidjeti dio 5.1). Iako pozadinski mehanizam i sigurnosni značaj tog nalaza nisu poznati, liječnici trebaju s oprezom propisati rilzabrutinib bolesnicima izloženima riziku od dodatnog skraćenja QTc intervala (npr. bolesnicima s urođenim sindromom kratkog QT intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi).

Pomoćne tvari

Bojilo Sunset yellow FCF

Ovaj lijek sadrži azo-bojilo sunset yellow FCF (E 110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rilzabrutinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A.

Lijekovi koji mogu povećati plazmatske koncentracije rilzabrutiniba

Istodobna primjena rilzabrutiniba s umjerenim ili snažnim inhibitorom CYP3A povećava plazmatske koncentracije rilzabrutiniba. Povećane koncentracije rilzabrutiniba mogu povećati rizik od nuspojava tog lijeka.

Inhibitori CYP3A

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP3A (ritonavirom) povećala C_{max} rilzabrutiniba približno 5 puta, a njegovu površinu ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) 8 puta.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A (npr. ritonavirom, klaritromicinom, itakonazolom, eritromicinom, flukonazolom, verapamilom, diltiazemom). Ako će se ti inhibitori primjenjivati kratkoročno (npr. liječenje antiinfektivnim lijekovima tijekom 7 dana ili kraće), primjenu rilzabrutiniba treba privremeno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s grejpom, karambolom i proizvodima koji sadrže to voće te gorkom narančom jer su oni umjereni ili snažni inhibitori CYP3A.

Inhibitori P-glikoproteina (P-gp)

Nakon istodobne primjene rilzabrutiniba sa snažnim inhibitorom P-gp-a (kinidinom) opaženo je blago povećanje izloženosti rilzabrutinibu (AUC) za 12,7% u odnosu na samostalno primijenjen rilzabrutinib, no ono se nije smatralo klinički značajnim.

Lijekovi koji mogu smanjiti plazmatske koncentracije rilzabrutiniba

Istodobna primjena rilzabrutiniba s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A smanjuje plazmatske koncentracije rilzabrutiniba. Istodobna primjena s inhibitorom protonske pumpe smanjuje plazmatske koncentracije rilzabrutiniba. Smanjene plazmatske koncentracije rilzabrutiniba mogu umanjiti djelotvornost tog lijeka.

Induktori CYP3A

U zdravih je ispitanika istodobna primjena sa snažnim induktorom CYP3A (rifampicinom) smanjila C_{max} i AUC rilzabrutiniba za približno 80%.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenitoinom) (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline

S povećanjem pH vrijednosti smanjuje se topljivost rilzabrutiniba. U zdravih je ispitanika istodobna primjena s inhibitorom protonske pumpe (esomeprazolom) smanjila AUC rilzabrutiniba za 51%. Istodobna primjena rilzabrutiniba s antagonistom H₂ receptora (famotidinom) smanjila je AUC rilzabrutiniba za približno 36%, no nije opažena značajna promjena izloženosti rilzabrutinibu kad se on primjenjivao najmanje 2 sata prije famotidina.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu rilzabrutiniba s inhibitorima protonske pumpe. Ako je bolesniku potrebno liječenje lijekom koji smanjuje količinu želučane kiseline, treba razmotriti primjenu antagonista H₂ receptora. Rilzabrutinib treba primijeniti najmanje 2 sata prije antagonista H₂ receptora (vidjeti dio 4.2). Učinak povišenja želučanog pH antacidima na farmakokinetiku rilzabrutiniba nije se ispitivao, no mogao bi biti sličan onome opaženome kod primjene famotidina (antagonista H₂ receptora). Stoga se preporučuje uzimati rilzabrutinib najmanje 2 sata prije antacida.

Lijekovi kojima rilzabrutinib može promijeniti plazmatsku koncentraciju

Supstrati CYP3A

Rilzabrutinib je i inhibitor i induktor enzima CYP3A4 *in vitro*. U zdravih je ispitanika istodobna primjena jednokratne doze od 400 mg rilzabrutiniba sa supstratom CYP3A (midazolamom) povećala izloženost tom supstratu 1,7 puta. Kad se midazolam primjenjivao 2 sata nakon doze rilzabrutiniba, izloženost midazolamu povećala se približno 2,2 puta. Učinak višekratnih doza rilzabrutiniba na aktivnost CYP3A4 nije se ocjenjivao u kliničkim ispitivanjima. Potreban je oprez ako se rilzabrutinib istodobno primjenjuje sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. ciklosporinom).

Supstrati prijenosnika

Rilzabrutinib je *in vitro* pokazao potencijal za inhibiciju prijenosnika P-gp, BCRP i OATP1B3. S obzirom na mogući rizik od interakcija između lijekova, potreban je oprez kad se rilzabrutinib primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima P-gp-a, BCRP-a ili OATP1B3 uskog terapijskog indeksa (npr. digoksinom, ciklosporinom, takrolimusom) (vidjeti dio 5.2).

Hormonski kontraceptivi

Učinak rilzabrutiniba na koncentracije hormonskih kontraceptiva u plazmi nije poznat. Stoga žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti alternativnu nehormonsku ili dodatnu vrlo učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 1 mjesec nakon prestanka primjene rilzabrutiniba (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja rilzabrutinibom i još 1 mjesec nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.5 za potencijalne interakcije s hormonskim kontraceptivima). U žena reproduktivne dobi treba utvrditi status trudnoće prije početka liječenja.

Trudnoća

Rilzabrutinib se ne smije koristiti tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Dostupni podaci iz nekliničkih ispitivanja na životinjama ukazuju na mogući rizik za plod (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih podataka o primjeni rilzabrutiniba u trudnica.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o prisutnosti rilzabrutiniba ili njegovih metabolita u majčinu mlijeku, kao ni o njihovom utjecaju na proizvodnju mlijeka ili na dojenče. Ne mogu se donijeti zaključci o sigurnosti primjene rilzabrutiniba tijekom dojenja. Rilzabrutinib se smije primjenjivati tijekom dojenja samo ako moguće koristi za majku nadilaze moguće rizike, uključujući one za dojenče.

Plodnost

Nema podataka o učinku rilzabrutiniba na plodnost ljudi. Učinci rilzabrutiniba na plodnost ocjenjivali su se u mužjaka i ženki štakora pri dozama do 300 mg/kg na dan (što odgovara dozi za ljude od 48 mg/kg na dan). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rilzabrutinib može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali rilzabrutinib prijavljena je blaga omaglica, što treba uzeti u obzir pri ocjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su proljev (34,5%), mučnina (25,4%), glavobolja (18,3%), bol u abdomenu (15,8%), COVID-19 (15,5%), nazofaringitis (11,6%) i artralgiya (11,3%). Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja rilzabrutinibom bile su proljev, mučnina, glavobolja i pneumonija, od kojih je svaka zabilježena u 2 bolesnika (0,7%).

Tablični prikaz nuspojava

Osim ako nije drugačije navedeno, sljedeće se učestalosti nuspojava temelje na podacima o 284 bolesnika s ITP-om izložena rilzabrutinibu u kliničkim ispitivanjima faze 1/2 i faze 3 (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti iznosio je 6,6 mjeseci (raspon: < 1 mjesec do 70,8 mjeseci).

Nuspojave su prikazane prema primarnoj klasifikaciji organskih sustava za svaki preporučeni pojam prema MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane prema učestalosti i u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost (svi stupnjevi)
Infekcije i infestacije	COVID-19	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	pneumonija*	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	vrlo često

*U 2 slučaja uzrokovana aspergilozom

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Među bolesnicima izloženima rilzabrutinibu najčešće infekcije bile su COVID-19 (15,5%) i nazofaringitis (11,6%). Te su infekcije većinom bile 1. ili 2. stupnja težine i povukle su se unutar 8 dana. Kod bolesnika u kojih se razvila infekcija, medijan vremena do njezina nastupa iznosio je 2,9 mjeseci (raspon: 1 dan do 41,7 mjeseci). U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja LUNA-3 infekcije 2. ili višeg stupnja javile su se u 17,3% bolesnika liječenih rilzabrutinibom i 14,5% onih koji su primali placebo. Infekcije 3. ili višeg stupnja javile su se u 3,8% bolesnika iz skupine liječene rilzabrutinibom, dok u skupini koja je primala placebo nije zabilježen nijedan takav slučaj. U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja LUNA-3, ozbiljna nuspojava infekcije 3. ili višeg stupnja javila se u 2 (1,5%) bolesnika liječena rilzabrutinibom, uključujući slučaj pneumonije uzrokovane aspergilozom i bolešću COVID-19 sa smrtnim ishodom, i kod nijednog bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Gastrointestinalni poremećaji

Među bolesnicima izloženima rilzabrutinibu najčešće gastrointestinalne nuspojave bile su proljev (34,5%), mučnina (25,4%) i bol u abdomenu (15,8%). Gastrointestinalne reakcije većinom su bile 1. stupnja težine i povukle su se nakon medijana trajanja od 19 dana za mučninu, 12 dana za bol u abdomenu te približno 7 dana za proljev. Među bolesnicima kod kojih je zabilježena gastrointestinalna nuspojava, medijan vremena do njezina nastupa iznosio je 4 dana (raspon: 1 dan do 12,7 mjeseci).

Osip

Među bolesnicima izloženima rilzabrutinibu, nijedan opaženi slučaj osipa (uključujući makulopapularni, papularni, eritemski i pruritički osip te eritem, nodozni eritem i urtikariju) nije bio ozbiljan. Svi su bili 1. ili 2. stupnja težine. Među bolesnicima kod kojih je zabilježen osip, medijan vremena do njegova nastupa iznosio je 3,4 mjeseca (raspon: 6 dana do 57,7 mjeseci).

Druge posebne populacije

Starije osobe

Među bolesnicima izloženima rilzabrutinibu (n=284), njih 51 (17,9%) imalo je 65 ili više godina. Među tim starijim bolesnicima, kod njih 2 (3,9%) zabilježena je ozbiljna nuspojava pneumonije. Među bolesnicima mlađim od 65 godina, njih 3 (1,3%) imala su ozbiljne nuspojave pneumoniju i COVID-19.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema posebnog protulijeka za predoziranje rilzabrutinibom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Brutonova tirozin kinaza (BTK) je unutarstanična signalizacijska molekula B-stanica i urođenih imunskih stanica. Signalizacija putem BTK-a u B-stanicama odgovorna je za preživljenje, proliferaciju i sazrijevanje tih stanica. U urođenim imunskim stanicama BTK sudjeluje u upalnim putovima koji uključuju signalizaciju putem receptora sličnih Toll receptoru (engl. *toll-like receptor*) i Fc gama receptora te aktivaciju inflammasoma NLRP3.

Rilzabrutinib je selektivni, kovalentni, reverzibilni inhibitor BTK-a, čije je vrijeme zadržavanja na BTK-u prilagođeno kako bi se smanjili njegovi učinci izvan ciljnog mjesta. Kod ITP-a rilzabrutinib ostvaruje terapijski učinak višestrukom modulacijom imunskog sustava, koja uključuje inhibiciju aktivacije B-stanica, prekid fagocitoze posredovane Fcγ receptorima i potencijalno ublažavanje kronične upale povezane s ITP-om.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

U temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval kod istodobne primjene 400 mg rilzabrutiniba s inhibitorom CYP3A (ritonavinom) opažena je 8 puta veća izloženost u plazmi nego kod primjene samo rilzabrutiniba. U tim uvjetima nije opaženo klinički značajno produljenje srednje vrijednosti QTc intervala. U istom je ispitivanju zabilježeno skraćenje QTc intervala ovisno o koncentraciji, koje je iznosilo najviše -10,2 ms (90% CI: -12,24; -8,16), a opaženo je nakon primjene suprat terapijske doze (kombinacija rilzabrutiniba i ritonavira 100 mg). To je skraćenje bilo manje [-7,3 ms (90% CI: -9,33; -5,19)] kod primjene rilzabrutiniba u dozi od 400 mg dvaput na dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost rilzabrutiniba u odraslih bolesnika s primarnom perzistirajućom ili kroničnom imunom trombocitopenijom (ITP) ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 s paralelnim skupinama, koje se sastojalo od 24-tjednog zaslijepljenog liječenja, nakon kojega su slijedili 28-tjedno razdoblje otvorenog liječenja te dugoročni produžetak ispitivanja tijekom kojih su svi bolesnici primali rilzabrutinib (ispitivanje LUNA 3). Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje nisu imali održan odgovor na intravenske imunoglobuline (IVIg/anti-D) ili kortikosteroide, ili su imali dokumentiranu nepodnošljivost ili nedostatan odgovor na bilo koje prikladno standardno liječenje za ITP.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje rilzabrutiniba ili placeba, a randomizacija je bila stratificirana prema prethodnoj splenektomiji i težini trombocitopenije.

Bolesnici su najmanje 2 tjedna prije početka ispitivanja i tijekom cijelog dvostruko slijepog razdoblja mogli istodobno primati stabilne doze drugih lijekova za ITP (oralnih kortikosteroida i/ili agonista trombopoetinskih receptora). Bila je dopuštena i primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma.

Samo su bolesnici koji su odgovorili na liječenje tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog razdoblja mogli nastaviti dvostruko slijepo liječenje do 24. tjedna prije ulaska u razdoblje otvorenog liječenja. Oni koji nisu odgovorili na liječenje mogli su ući u otvoreno razdoblje u 13. tjednu ili prekinuti sudjelovanje u ispitivanju. Nakon završetka otvorenog razdoblja pogodni su se bolesnici mogli uključiti i u dugoročni produžetak ispitivanja.

U ispitivanju LUNA 3 randomizirana su i liječena 202 bolesnika, od kojih su 133 primala rilzabrutinib, a 69 placebo. Na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 47 godina (raspon: 18 do 80 godina), 62,9% ispitanika bile su žene, 61,9% bijelci i 31,7% Azijati. Od ukupno 202 bolesnika njih 15,8% (rilzabrutinib) odnosno 21,7% (placebo) imalo je 65 ili više godina, a njih 4,5% (rilzabrutinib) odnosno 4,3% (placebo) imalo je 75 ili više godina.

Na početku ispitivanja većina (92,6%) bolesnika imala je kronični ITP, uz medijan vremena od dijagnoze ITP-a od 7,69 godina (raspon: 0,3 do 52,2 godine), a njih 27,7% prethodno je podvrgnuto splenektomiji. Medijan broja trombocita iznosio je 15 300/ μ l, pri čemu je u gotovo polovici bolesnika (48%) bio manji od 15 000/ μ l. Dvadeset i četiri (11,9%) bolesnika primila su samo jednu prethodnu terapiju, a njih 178 (88,1%) primilo je ≥ 2 prethodne terapije. Medijan broja prethodnih terapija, uključujući splenektomiju, iznosio je 4 (raspon: 1 do 15). Prethodne su se terapije za ITP razlikovale, a najčešće se radilo o kortikosteroidima (95,5%), agonistima trombopoetinskih receptora (68,8%), IVIg ili anti-D imunoglobulinima (55,4%) te anti-CD20 monoklonskom protutijelu/rituksimabu (35,1%). Osim toga, na početku ispitivanja 65,8% bolesnika primalo je i kortikosteroide i agoniste trombopoetinskih receptora. Početne značajke u načelu su bile slične u objema skupinama.

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja medijan trajanja izloženosti iznosio je 98 dana (raspon: 22 do 182) u skupini liječenoj rilzabrutinibom te 84 dana (raspon od 17 do 173) u onoj koja je primala placebo. Kumulativno trajanje izloženosti liječenju iznosilo je 44,3 sudionik-godina u skupini liječenoj rilzabrutinibom te 17,9 sudionik-godina u onoj koja je primala placebo. Svi bolesnici liječeni rilzabrutinibom primali su dozu od 400 mg dvaput na dan. Osim toga, 39,8% bolesnika primalo je rilzabrutinib bez kortikosteroida ili agonista trombopoetinskih receptora, 25,6% primalo je rilzabrutinib i kortikosteroide, 18,8% primalo je rilzabrutinib i agoniste trombopoetinskih receptora, a 15,8% primalo je rilzabrutinib, kortikosteroide i agoniste trombopoetinskih receptora.

Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog razdoblja 85 (63,9%) bolesnika u skupini liječenoj rilzabrutinibom i 22 (31,9%) u onoj koja je primala placebo postiglo je odgovor trombocita na liječenje (broj trombocita $\geq 50\ 000/\mu$ l ili između 30 000/ μ l i $< 50\ 000/\mu$ l te dvostruko veći u odnosu na početnu vrijednost). Među bolesnicima koji su odgovorili na liječenje tijekom dvostruko slijepog razdoblja medijan vremena do odgovora trombocita iznosio je 15 dana u skupini liječenoj rilzabrutinibom te 50 dana u onoj koja je primala placebo. Oni koji su postigli odgovor trombocita do

13. tjedna mogli su nastaviti dvostruko slijepo liječenje. Pedeset pet (41,4%) bolesnika liječenih rilzabrutinibom i 55 (79,7%) onih koji su primali placebo prekinulo je dvostruko slijepo liječenje zato što nisu postigli unaprijed definirane kriterije za odgovor trombocita i/ili zbog izostanka odgovora prema ocjeni ispitivača. Te su se osobe u analizi primarne mjere ishoda smatrale neuspješno liječenima.

U ispitivanju LUNA 3 primarna mjera ishoda bio je dugotrajan odgovor trombocita. Dugotrajan odgovor trombocita definirao se kao tjedni broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom najmanje 8 od posljednjih 12 tjedana 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja bez primjene hitne terapije. Udio bolesnika koji su tijekom dvostruko slijepog razdoblja postigli dugotrajan odgovor bio je značajno veći u skupini liječenoj rilzabrutinibom (23,3%) nego u onoj koja je primala placebo (0%) (za ishode u ispitivanju vidjeti Tablicu 3). Dugotrajan odgovor trombocita postigao je brojčano veći postotak bolesnika koji su primali rilzabrutinib u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili agonistom trombopoetinskih receptora (27,5%) nego onih koji su primali samo rilzabrutinib (17%).

Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su održan odgovor trombocita, nastup kliničkog odgovora, primjenu lijekova za hitno ublažavanje simptoma te ishod krvarenja prijavljen od strane bolesnika (za ishode u ispitivanju vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Ishodi tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja LUNA 3 - odrasla ITT populacija

Ishod u ispitivanju	Statistička vrijednost	Rilzabrutinib 400 mg dvaput na dan (N=133)	Placebo (N=69)
Dugotrajan odgovor trombocita¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95% CI	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Razlika u riziku (95% CI) u odnosu na placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-vrijednost < 0,0001		
Trajanje odgovora trombocita u tjednima			
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ili između $30\,000/\mu\text{l}$ i $< 50\,000/\mu\text{l}$ ²	LS srednja vrijednost ⁴ (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS srednja vrijednost razlike (SE) u odnosu na placebo	6,46 (0,782)	
	95% CI	4,923; 7,990	
	p-vrijednost < 0,0001		
$\geq 30\,000/\mu\text{l}$ ³	LS srednja vrijednost (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS srednja vrijednost razlike (SE) u odnosu na placebo	6,31 (0,776)	
	95% CI	4,787; 7,831	
	p-vrijednost < 0,0001		
Vrijeme do prvog odgovora trombocita²	Medijan broja dana do prvog odgovora trombocita (95% CI)	36 (22; 44)	ND ⁵
	Omjer hazarda (95% CI) u odnosu na placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-vrijednost < 0,0001		

Potreba za terapijom za hitno ublažavanje simptoma	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Medijan broja dana do prve primjene hitne terapije (95% CI)	ND ⁵	56 (36; ND ⁵)
	Omjer hazarda (95% CI) u odnosu na placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-vrijednost = 0,0007		
Promjena IBLS rezultata⁶ od početka ispitivanja do 25. tjedna	LS srednja vrijednost (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS srednja vrijednost razlike (SE) u odnosu na placebo	-0,087 (0,0251)	
	95% CI	-0,1358; -0,0373	
	p-vrijednost = 0,0006		

¹ Definirao se kao udio sudionika koji su postigli broj trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pri $\geq 2/3$ od najmanje 8 dostupnih planiranih tjednih mjerenja tijekom posljednjih 12 tjedana 24-tjednog zaslijepljenog liječenja bez primjene hitne terapije, uz uvjet da je broj trombocita iznosio $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pri najmanje 2 dostupna planirana tjedna mjerenja u posljednjih 6 tjedana 24-tjednog zaslijepljenog liječenja.

² Broj trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ili između $30\ 000/\mu\text{l}$ i $< 50\ 000/\mu\text{l}$ i najmanje dvostruko veći od početne vrijednosti bez primjene hitne terapije.

³ Broj trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ i najmanje dvostruko veći od početne vrijednosti bez primjene terapije za hitno ublažavanje simptoma.

⁴ LS (engl. *least square*): metoda najmanjih kvadrata

⁵ ND: nije dosegnuto

⁶ IBLS (engl. *ITP Bleeding Scale*) upitnik je za ocjenu krvarenja, kod kojega se rezultati kreću u rasponu od 0 do 2, pri čemu viši rezultat ukazuje na veću prisutnost izraženog krvarenja; prosječan rezultat za različita anatomska mjesta.

Nakon dvostruko slijepog razdoblja 180 bolesnika ušlo je u razdoblje otvorenog liječenja (115 bolesnika iz skupine koja je tijekom dvostruko slijepog razdoblja primala rilzabrutinib i 65 iz one koja je primala placebo), pri čemu je kumulativno trajanje izloženosti liječenju iznosilo 75,6 sudionik-godina. Od tih je 180 bolesnika njih 115 dovršilo 28-tjedno razdoblje otvorenog liječenja.

Tijekom otvorenog razdoblja 14/65 (21,5%) bolesnika iz skupine koja je prethodno primala placebo postiglo je dugotrajan odgovor nakon prelaska na rilzabrutinib, dok je 10/84 (11,9%) bolesnika liječenih rilzabrutinibom postiglo dugotrajan odgovor iako je on izostao u dvostruko slijepom razdoblju.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rilzabrutiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje ITP-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U populaciji s ITP-om procijenjena srednja vrijednost C_{max} (%CV, engl. *coefficient of variation*) i $\text{AUC}_{24\text{h}}$ (%CV) u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 150 ng/ml (56%) odnosno 1540 ng.h/ml (57,5%). Akumulacija izražena kao faktor promjene medijana maksimalne koncentracije iznosila je 1,3 nakon primjene doze od 400 mg dvaput na dan. Izloženost rilzabrutinibu povećava se približno proporcionalno dozi u doznom rasponu od 300 mg do 600 mg.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost rilzabrutiniba nakon peroralne primjene iznosila je 4,73%. Medijan vremena do postizanja vršnih koncentracija rilzabrutiniba u plazmi (T_{max}) iznosio je 0,5 - 2,5 sati.

Učinak hrane

Nakon primjene jedne tablete od 400 mg rilzabrutiniba uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti nisu opažene klinički značajne razlike u vrijednostima AUC-a ili C_{max} u odnosu na one opažene kod primjene natašte. T_{max} se pritom odgodio za 1,5 sati.

Distribucija

Nakon intravenske primjene volumen distribucije u terminalnoj fazi (V_z) iznosi 149 l. Udio rilzabrutiniba koji se veže za proteine u plazmi *in vitro* iznosi 97,5%, pri čemu se on prvenstveno veže za albumin u ljudskom serumu, a omjer lijeka u krvi i plazmi iznosi 0,786.

Metabolizam

Rilzabrutinib se pretežno metabolizira putem enzima CYP3A.

Eliminacija/izlučivanje

Rilzabrutinib se brzo izlučuje iz plazme, uz $t_{1/2}$ od približno 3 - 4 sata. Nakon primjene jedne doze od 400 mg rilzabrutiniba označenog radioaktivnim izotopom ^{14}C radioaktivnost je prvenstveno izlučena u fecesu (~86%), a u manjoj mjeri u mokraći (~5%) i žuči (~6%). Približno 0,03% rilzabrutiniba izlučuje se kroz mokraću u neizmijenjenom obliku.

Posebne populacije

Prema analizi populacijske farmakokinetike, spol, tjelesna težina (raspon od 36 do 140 kg), rasa/etničko podrijetlo i dob (raspon od 12 do 80 godina) nisu imali značajnog učinka na farmakokinetiku rilzabrutiniba. Farmakokinetika rilzabrutiniba u Kineza i Japanaca slična je onoj opaženoj u bijelaca.

Oštećenje jetrene funkcije

Izloženost rilzabrutinibu bila je približno 1,5 puta veća kod blagog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) i približno 4,5 puta veća kod umjerenog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B). Rilzabrutinib se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje bubrežne funkcije

U kliničkim ispitivanjima rilzabrutiniba sudjelovali su bolesnici s blagim (60 - 90 ml/min) ili umjerenim (30 - 60 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije. Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje na to da blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na izloženost rilzabrutinibu.

Inhibicija prijenosnika

U ispitivanjima *in vitro* utvrđeno je da je rilzabrutinib supstrat P-glikoproteina (P-gp), a u manjoj mjeri potencijalno i supstrat BCRP-a. Rilzabrutinib nije bio supstrat prijenosnika OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP. U ispitivanjima *in vitro* rilzabrutinib je pokazao da bi mogao inhibirati P-gp, OATP1B1, OATP1B3 i BSEP. Međutim, fiziološki utemeljeno farmakokinetičko modeliranje ukazuje na to da rilzabrutinib nema značajnog učinka na supstrate P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1 ni OATP1B3 (vidjeti dio 4.5).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Izloženost u plazmi i zauzetost BTK-a

Rilzabrutinib pokazuje kratkotrajnu sistemsku izloženost uz dugotrajno djelovanje na ciljno mjesto zahvaljujući sporom razdvajanju od BTK-a. Pri terapijskim je dozama u zdravih sudionika zabilježena dugotrajna zauzetost BTK-a u mononuklearnim stanicama periferne krvi tijekom 24 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

U 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima kao ciljni su organi utvrđeni jednjak (krvarenje), dvanaesnik (krvarenje), želudac (krvarenje), mozak (upala, neutrofilna upala), maternica (distenzija, piometra), vrat maternice (distenzija maternice), rodnica (distenzija maternice) i jajnici (distenzija maternice). Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) postignuta je dozom od 150 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 4,5 puta veća nego u ljudi) kod mužjaka i 50 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 3,7 puta veća nego u ljudi) kod ženki. Na kraju 4-tjednog razdoblja oporavka nisu opažene nikakve promjene povezane s rilzabrutinibom, uz izuzetak onih na mozgu. Nisu pronađeni znakovi neurodegeneracije ni staničnih promjena na mozgu.

U 9-mjesečnom ispitivanju ponovljenih doza na psima kao ciljni su organi utvrđeni želudac (povećan broj limfocita u epitelu uz atrofiju sluznice) i jetra (pigmentacija Kupfferovih stanica, hipertrofija Kupfferovih stanica i povišene vrijednosti ALT-a i AST-a). U tom se ispitivanju smatralo da se NOAEL postiže dozom od 30 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] koja odgovara 40 - 50% vrijednosti opažene u ljudi). Na kraju 4-tjednog razdoblja oporavka svi su se nalazi u jetri i želucu povukli, uz izuzetak pigmentacije Kupfferovih stanica.

Kancerogenost/genotoksičnost

Rilzabrutinib se nije pokazao mutagenim u *in vitro* testu reverzne mutagenosti bakterija (Amesov test) ni klastogenim u *in vitro* testu kromosomskih aberacija na limfocitima iz periferne krvi ljudi i *in vivo* mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora.

Rilzabrutinib nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima opaženi su adenomi i karcinomi štitnjače povezani s rilzabrutinibom u mužjaka štakora pri dozama od 100 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 2,4 puta veća od one u ljudi). Nekancerogenom se smatrala doza od 30 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] koja odgovara 64% vrijednosti opažene u ljudi) kod mužjaka i 5 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] koja odgovara 13% vrijednosti opažene u ljudi) kod ženki. Analiza transkriptoma ukazuje na to da su tumori štitnjače opaženi u štakora posljedica poremećaja regulacije hormona štitnjače povezanog s rilzabrutinibom. Utvrđeno je da je taj negenotoksični učinak specifičan za štakore i njegov se pozadinski mehanizam ne smatra relevantnim za ljude, tako da se vjerojatnost nastanka tumora štitnjače u ljudi smatra malom. U ovom ispitivanju zapaženo je ne-neoplastično opažanje eritrocitoze u mezenteričnim limfnim čvorovima.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

U objedinjenom ispitivanju plodnosti na mužjacima i ženkama štakora nisu opaženi učinci rilzabrutiniba ni na jedan reproduktivni parametar. Smatralo se da se NOAEL za plodnost, reproduktivnu sposobnost i rani razvoj zametka postiže najvišom ocjenjivanom dozom od 300 mg/kg na dan (koja odgovara dozi od 48 mg/kg na dan u ljudi).

U zaključnim ispitivanjima embriofetalne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu opažene nikakve s rilzabrutinibom povezane razvojne, vanjske, visceralne ni skeletne malformacije fetusa. Doza kojom je postignut NOAEL za embriofetalni razvoj iznosila je 300 mg/kg na dan u štakora te 100 mg/kg na dan

u kunića, što su bile i najviše ispitane doze. Omjeri izloženosti (AUC) pri NOAEL-u za embrifetalni razvoj u štakora i kunića bili su 11,1 odnosno 4,5 puta veći u odnosu na kliničku izloženost koja se postiže dozom od 400 mg dvaput na dan u ljudi. Pri istim najvišim dozama uočene su varijacije skeleta nepoznatog značaja. Varijacije su se sastojale od promjene broja torakalnih i lumbalnih kralježaka (štakori i kunići) i povećanja incidencije prekobrojnih parova rebra (štakori). Takve varijacije nisu uočene pri dozama od 150 i 30 mg/kg/dan (što je rezultiralo 11,9 odnosno 0,24 puta većom kliničkom izloženošću pri 400 mg dva puta dnevno) kod štakora i kunića. U eksploracijskom ispitivanju na štakorima provedenom radi utvrđivanja raspona doza koje utječu na embrifetalni razvoj opaženi su povećan gubitak nakon implantacije i povećana incidencija rane resorpcije te smanjena težina ploda pri dozi od 500 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 21,8 puta veća od one u ljudi). Pri istoj toj dozi opažene su i vanjske, visceralne i skeletne promjene ploda. Pri dozama od ≤ 150 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 10 puta veća od one u ljudi) nisu opažene nikakve malformacije. U eksploracijskom ispitivanju na kunićima provedenom radi utvrđivanja raspona doza koje utječu na embrifetalni razvoj opaženo je blago povećanje incidencije rane resorpcije pri dozi od 150 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 5,6 puta veća od one u ljudi). Visceralne promjene ploda opažene su pri dozi od 150 mg/kg na dan (granica izloženosti [AUC] 5,6 puta veća od one u ljudi).

U ispitivanju toksičnih učinaka peroralno primijenjenog rilzabrutiniba na prenatalni/postnatalni razvoj smatralo se da se NOAEL za sistemsku toksičnost u majke (F0) postiže dozom od 50 mg/kg na dan (koja odgovara dozi od 8,1 mg/kg na dan u ljudi). Također se smatralo da se NOAEL za neonatalnu/razvojnu toksičnost u F1 generaciji postiže dozom od 150 mg/kg na dan (koja odgovara dozi od 24,2 mg/kg na dan u ljudi), a NOAEL za roditeljsku sistemsku toksičnost u F1 generaciji, reproduktivnu toksičnost u F1 generaciji i embrijsku toksičnost u F2 generaciji dozom od 300 mg/kg na dan (koja odgovara dozi od 48 mg/kg na dan u ljudi).

Druga ispitivanja toksičnosti

Rilzabrutinib nije pokazao fototoksični potencijal u testu fototoksičnosti *in vitro* 3T3 NRU.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E 460(i))
krospovidon (vrsta A) (E 1202)
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E 1203)
makrogol (E 1521)
titanijev dioksid (E 171)
talk (E 553b)
bojilo Sunset yellow FCF (E 110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijelo, neprozirno blister pakiranje načinjeno od poli(vinilklorida) (PVC)/poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) i aluminijske folije u kartonskom ovitku sa simbolima sunca/mjeseca koje sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Veličine pakiranja:

Jedan blister ovitak sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Jedno pakiranje sadrži:

- 28 filmom obloženih tableta
- 56 filmom obloženih tableta (2 blister ovitka od 28)
- 196 filmom obloženih tableta (7 blister ovitaka od 28).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se WAYRILZ stavlja na tržište svi bolesnici za koje se očekuje da će koristiti WAYRILZ imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Kartica za bolesnika (uključena u svako pakiranje, zajedno s uputom o lijeku)

1. Edukacijski materijal za bolesnika

1.1 Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika usklađena je s označavanjem lijeka i sadrži sljedeće ključne informacije:

- Trudnice ne smiju koristiti rilzabrutinib.
- Upute koje opisuju kako smanjiti potencijalni rizik od izloženosti tijekom trudnoće na temelju sljedećeg:
 - Prije početka liječenja rilzabrutinibom treba provesti test na trudnoću.
 - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja rilzabrutinibom i najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze.
 - Rilzabrutinib može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Stoga treba koristiti nehormonsku metodu kontracepcije ili muški partner treba koristiti mehaničku metodu.
 - Ako dođe do trudnoće tijekom liječenja rilzabrutinibom, odmah se obratite nadležnom liječniku.
- Kontaktni podaci liječnika koji je propisao rilzabrutinib.
- Žene reproduktivne dobi treba uputiti da razgovaraju sa svojim liječnikom o kontracepciji dok uzimaju rilzabrutinib.
- Uputite bolesnicu da pogleda uputu o lijeku za dodatne informacije o sigurnosti rilzabrutiniba.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (s plavim okvirom)****1. NAZIV LIJEKA**

WAYRILZ 400 mg filmom obložene tablete
rilzabrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg rilzabrutiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo Sunset yellow FCF (E 110).

Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Filmom obložene tablete**

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1974/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/25/1974/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/25/1974/003 196 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

WAYRILZ 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU**VANJSKI OVITAK (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

WAYRILZ 400 mg filmom obložene tablete
rilzabrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg rilzabrutiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo Sunset yellow FCF (E 110).

Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

1. Pritisnite i držite ovdje
2. Izvucite blister

Upute za otvaranje:

[slikovne upute za otvaranje]

Pritisnite i držite gumb (1) dok izvlačite blister (2).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

WAYRILZ 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

UNUTARNJI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

WAYRILZ 400 mg filmom obložene tablete
rilzabrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Uzmite jednu tabletu kroz usta dvaput na dan

Dan

Pon

Uto

Sri

Čet

Pet

Sub

Ned

Simboli sunca/mjeseca

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kartica za bolesnika

Važne sigurnosne informacije za žene koje uzimaju WAYRILZ (rilzabrutinib)

Ime nadležnog liječnika: _____

Telefonski broj nadležnog liječnika: _____

Trudnoća

- Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako zatrudnite tijekom liječenja rilzabrutinibom, odmah se obratite nadležnom liječniku.
- Prije početka uzimanja ovog lijeka potrebno je napraviti test na trudnoću.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Kontracepcija

- Nije poznato utječe li rilzabrutinib na djelovanje hormonske kontracepcije.
- Tijekom liječenja ovim lijekom i jedan mjesec nakon završetka terapije trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako biste izbjegli trudnoću dok se liječite ovim lijekom.
- Obavijestite svog liječnika ako koristite hormonsku kontracepciju.

Za dodatne informacije o sigurnosti primjene rilzabrutiniba pogledajte uputu o lijeku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

WAYRILZ 400 mg filmom obložene tablete rilzabrutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je WAYRILZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati WAYRILZ
3. Kako uzimati WAYRILZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati WAYRILZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je WAYRILZ i za što se koristi

WAYRILZ sadrži djelatnu tvar rilzabrutinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori Brutonove tirozin kinaze.

WAYRILZ se koristi za liječenje odraslih osoba s imunosnom trombocitopenijom (ITP) u slučajevima kad prethodne terapije za ITP nisu dovoljno dobro djelovale. ITP je autoimuna bolest kod koje imunosni sustav tijela napada i uništava vlastite krvne pločice i pritom uzrokuje umor i povećava rizik od krvarenja. Krvne su pločice neophodne za stvaranje krvnih ugrušaka i zaustavljanje krvarenja.

Djelatna tvar u lijeku WAYRILZ, rilzabrutinib, djeluje tako što blokira Brutonovu tirozin kinazu, protein u tijelu koji sudjeluje u radu imunosnog sustava (obrambenog sustava tijela). Blokiranjem tog proteina WAYRILZ može smanjiti uništavanje krvnih pločica i pridonijeti povećanju broja zdravih krvnih pločica u tijelu. Time se smanjuje rizik od krvarenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati WAYRILZ

Nemojte uzeti WAYRILZ

- ako ste alergični na rilzabrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako:

- imate infekciju ili često dobivate infekcije,
- imate jetrenih tegoba
- Vi ili netko u Vašoj obitelji ima srčanu bolest poznatu kao urođeni sindrom kratkog QT intervala jer bi primjena rilzabrutiniba mogla pogoršati to stanje.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smije se primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina jer njegova sigurnost i učinkovitost u toj dobnoj skupini nisu poznate.

Drugi lijekovi i WAYRILZ

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a naročito ako uzimate neki od lijekova navedenih u nastavku. Naime, rilzabrutinib može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje rilzabrutiniba.

- Lijekovi koji mogu povećati koncentraciju rilzabrutiniba u krvi i time povećati nuspojave:
 - ritonavir, itraconazol i flukonazol (lijekovi koji se koriste za liječenje virusnih i gljivičnih infekcija)
 - klaritromicin i eritromicin (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija)
 - verapamil i diltiazem (koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka)
- Lijekovi koji mogu smanjiti koncentraciju rilzabrutiniba u krvi i time smanjiti njegovu djelotvornost:
 - rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija)
 - karbamazepin i fenitoin (antiepileptik i stabilizator raspoloženja)
 - inhibitori protonske pumpe kao što su omeprazol, esomeprazol, lansoprazol i pantoprazol (koriste se za liječenje žgaravice ili vraćanja kiseline iz želuca u jednjak)
 - ako je potrebno liječenje lijekom koji smanjuje količinu želučane kiseline, razmotrite primjenu antagonista H₂ receptora kao što su famotidin i cimetidin ili antacida (koriste se za liječenje vraćanja kiseline iz želuca u jednjak). Uzmite rilzabrutinib najmanje 2 sata prije uzimanja tih lijekova.
- Lijekovi čija bi koncentracija mogla biti povećana zbog rilzabrutiniba i time povećan rizik od njihovih nuspojava. Potrebno je oprezno primjenjivati ove lijekove zajedno s rilzabrutinibom:
 - midazolam (koristi se za liječenje napadaja ili epilepsije)
 - ciklosporin i takrolimus (koriste se za smanjenje imunoloških reakcija i sprječavanje odbacivanja organa)
 - digoksin (koristi se za liječenje abnormalnog srčanog ritma ili poremećaja srčanog ritma)
- Lijekovi koji mogu biti manje učinkoviti kada se uzimaju s rilzabrutinibom:
 - hormonska kontracepcija – nije poznato utječe li rilzabrutinib na djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Treba razmotriti zamjenske ili dodatne metode kontracepcije.

WAYRILZ s hranom

Nemojte uzimati ovaj lijek s grejpom, karambolom i proizvodima koji sadrže to voće te gorkim narančama. Naime, navedeno voće može povećati količinu ovog lijeka u krvi.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o sigurnosti primjene ovog lijeka u trudnica. Prije početka uzimanja ovog lijeka potrebno je napraviti test na trudnoću. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek se ne smije koristiti tijekom trudnoće niti kod žena koje mogu zatrudnjeti, a ne koriste kontracepciju. Ako zatrudnite tijekom liječenja rilzabrutinibom, odmah se obratite svom liječniku koji je propisao liječenje.

Nije poznato utječe li rilzabrutinib na djelovanje hormonske kontracepcije. Trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još mjesec dana nakon njegova završetka da biste izbjegli trudnoću dok uzimate ovaj lijek. Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate hormonsku kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek; Vi i Vaš liječnik morate odlučiti hoćete li dojit ili primjenjivati ovaj lijek, uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete i koristi ovog lijeka za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite omaglicu, trebate izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

WAYRILZ sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

WAYRILZ sadrži bojilo Sunset yellow FCF (E110)

Sunset yellow FCF aluminium lake bojilo je koje može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati WAYRILZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza iznosi 400 mg dvaput na dan (jedna tableta od 400 mg dvaput na dan).

Nemojte mijenjati dozu ni prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam to ne kažu liječnik ili ljekarnik.

Kako uzeti lijek

- Ovaj lijek možete uzimati s hranom ili bez nje. Ako tijekom liječenja osjetite proljev, mučninu ili bol u području trbuha (abdomena), uzimanje lijeka s hranom može smanjiti ove nuspojave.
- Tablete uzmite svaki dan u približno u isto vrijeme.
- Tablete progutajte cijele, s čašom vode. Nemojte ih lomiti, drobiti ni žvakati.

Ako uzmete više lijeka WAYRILZ nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka nego što ste trebali, obratite se liječniku ili ljekarniku jer u tom se slučaju mogu javiti nuspojave (pogledajte dio 4).

Ako ste zaboravili uzeti WAYRILZ

- Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite istog dana, a od sljedećeg dana nastavite primjenjivati lijek prema uobičajenom rasporedu.
- Propuštena i sljedeća planirana doza moraju se uzeti u razmaku većem od 2 sata.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako niste sigurni, pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kada uzeti sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati WAYRILZ

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave – manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- COVID-19. Simptomi uključuju vrućicu, zimicu, kašalj, otežano disanje, grlobolju ili novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa.
- infekcija pluća (upala pluća). Simptomi uključuju otežano disanje, bol u prsnoj koži i kašalj s iskašljavanjem sluzi promijenjene boje.

Druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- česte mekane stolice (proljev)
- infekcije nosa i grla (nazofaringitis)
- mučnina
- glavobolja
- bol u trbuhu (abdomenu)
- COVID-19
- bol u zglobovima (artralgija)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija pluća (upala pluća)
- omaglica
- povraćanje
- probavne smetnje (dispepsija)
- kašalj
- kožni osip

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati WAYRILZ**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i ovitku iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što WAYRILZ sadrži

Djelatna tvar je rilzabrutinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg rilzabrutiniba.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E 460(i)), krospovidon (vrsta A) (E 1202), natrijev stearilfumarat.
- Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol) (E 1203), makrogol (E 1521), titanijev dioksid (E 171), talk (E 553b), bojilo Sunset yellow FCF (E 110) (pogledajte dio 2 WAYRILZ sadrži bojilo Sunset yellow FCF (E110)).

Kako WAYRILZ izgleda i sadržaj pakiranja

WAYRILZ je narančasta filmom obložena tableta u obliku kapsule veličine 16,6 x 8,1 mm, s utisnutom oznakom „P“ na jednoj i „400“ na drugoj strani.

WAYRILZ dolazi u blister pakiranju koje sadrži 28 filmom obloženih tableta u kartonskom ovitku. Na svakom se blisteru nalaze simboli sunca i mjeseca koji olakšavaju pravodobno uzimanje doze - sunce označava jutarnju, a mjesec večernju dozu. I blisteri sa simbolom sunca i oni sa simbolom mjeseca sadrže isti lijek.

Jedna kutija sadrži 28 filmom obloženih tableta u 1 ovitku, 56 filmom obloženih tableta u 2 ovitka ili 196 filmom obloženih tableta u 7 ovitaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>