

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

WAYRILZ 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 0,8 mg žlte oranžovej FCF (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžová tableta v tvare kapsuly s rozmermi 16,6 × 8,1 mm s vyrazeným označením „P“ na jednej strane a „400“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

WAYRILZ je indikovaný na liečbu imunitnej trombocytopénie (*immune thrombocytopenia*, ITP) u dospelých pacientov, ktorí nereagujú na iné liečby (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických ochorení.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka rilzabrutinibu je 400 mg dvakrát denne.

Použitie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A a látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu

Odporúčané použitie s inhibítormi alebo induktormi cytochrómu P450 enzýmu 3A (CYP3A) a látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu je uvedené v tabuľke 1 (pozri časť 4.5).

Tabuľka 1: Použitie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A a látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu

	Súbežne podávaný liek	Odporúčané použitie
Inhibítory CYP3A	Silný a stredne silný inhibítor CYP3A	Vyhnite sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A. Ak sa tieto inhibítory budú používať krátkodobu (ako sú antiinfektíva počas až siedmich dní), prerušte liečbu rilzabrutinibom.
	Slabý inhibítor CYP3A	Vyhnite sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu s grapefruitom, karambolou a prípravkami obsahujúcimi tieto ovocia, a sevillským pomarančom (pomarančovník horký), pretože sú stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A.
Induktory CYP3A	Silné a stredne silné induktory CYP3A	Vyhnite sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A.
	Slabý induktor CYP3A	Bez úpravy dávky.
Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu	Inhibítory protónovej pumpy (<i>proton pump inhibitors</i> , PPI)	Vyhnite sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu s PPI.
	Antagonisty H2-receptorov alebo antacidá	Ak je potrebná liečba látkou znižujúcou žalúdočnú kyselinu, zvážte použitie antagonistu H2-receptorov (H2RA) alebo antacida. Rilzabrutinib sa užíva minimálne 2 hodiny pred užitím H2RA alebo antacida.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka rilzabrutinibu, pacienti majú užiť vynechanú dávku čo najskôr v ten istý deň, pričom nasledujúci deň sa majú vrátiť k pravidelnému dávkovaciemu režimu. Vynechaná dávka a nasledujúca pravidelná plánovaná dávka sa musia užiť s odstupom dlhším ako 2 hodiny. Na nahradenie vynechanej dávky sa nemajú užívať ďalšie tablety.

Ukončenie liečby

Ak sa počet krvných doštičiek nezvýši na úroveň dostatočnú na zabránenie klinicky významného krvácania, liečba rilzabrutinibom sa má ukončiť po 12 týždňoch liečby rilzabrutinibom.

Špeciálna populácia

Starší ľudia

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. V klinických skúšaníach sa rilzabrutinib neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. V klinických skúšaníach sa rilzabrutinib neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa rilzabrutinib nemá podávať (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rilzabrutinibu u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov s ITP neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Rilzabrutinib je na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať približne v rovnakom čase každý deň s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). U pacientov, u ktorých sa vyskytnú gastrointestinálne symptómy, môže užívanie rilzabrutinibu s jedlom zlepšiť znášanlivosť. Pacientov treba poučiť, aby tablety užili vcelku a zapili ich vodou. Tablety sa nemajú deliť, drviť ani žuvať, aby sa zabezpečilo správne podanie celej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné infekcie

Počas klinických štúdií boli hlásené závažné infekcie (vrátane bakteriálnych, vírusových alebo mykotických infekcií) (pozri časť 4.8). Pacientov monitorujte z hľadiska prejavov a symptómov infekcie a vhodne ich liečte.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania rilzabrutinibu používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6). Pred začatím liečby sa má u žien vo fertilnom veku overiť, či nie je gravidná.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa rilzabrutinib nemá podávať (pozri časť 5.2). Bilirubín a transaminázy sa majú vyšetriť na začiatku liečby a počas liečby rilzabrutinibom podľa klinických príznakov. U pacientov, u ktorých sa po liečbe rilzabrutinibom objaví abnormálne výsledky testov funkcie pečene, je potrebné pokračovať v monitorovaní abnormálnych testov funkcie pečene, ako aj klinických prejavov a symptómov podľa klinických príznakov.

Skrátenie QT intervalu

V klinických skúšaníach s pacientmi s ITP sa nezistili žiadne klinicky významné zmeny QTc intervalu. V dôkladnej štúdii QT intervalu spôsobil rilzabrutinib skrátenie QTc intervalu (pozri časť 5.1). Hoci základný mechanizmus a bezpečnostný význam tohto nálezu nie sú známe, lekári majú

byť pri predpisovaní rilzabrutinibu pacientom s rizikom ďalšieho skrátenia trvania QTc intervalu (napr. vrodený syndróm krátkeho QT intervalu alebo pacienti s takýmto syndrómom v rodinnej anamnéze) opatrni.

Pomocné látky

Žlt' oranžová FCF

Tento liek obsahuje azofarbivo žlt' oranžovú FCF (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rilzabrutinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A.

Látky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rilzabrutinibu

Súbežné podávanie rilzabrutinibu so stredne silným alebo silným inhibítorom CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrácie rilzabrutinibu. Zvýšené koncentrácie rilzabrutinibu môžu zvýšiť riziko vzniku nežiaducich reakcií rilzabrutinibu.

Inhibitory CYP3A

U zdravých osôb súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A (ritonavir) zvýšilo C_{max} rilzabrutinibu približne 5-násobne a AUC 8-násobne.

Vyhňte sa súbežnému podávaniu stredne silných alebo silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, klaritromycín, itraconazol, erytromycín, flukonazol, verapamil, diltiazém) s rilzabrutinibom. Ak sa tieto inhibitory budú používať krátkodobo (ako sú antiinfektíva po dobu siedmich dní alebo kratšie), prerušte liečbu rilzabrutinibom (pozri časť 4.2).

Vyhňte sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu s grapefruitom, karambolou a prípravkami obsahujúcimi tieto ovocia, a sevillašským pomarančom, pretože sú stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A.

Inhibitory P-glykoproteínu (P-gp)

Po súbežnom podaní rilzabrutinibu so silným inhibítorom P-gp (chinidín) sa pozorovalo mierne zvýšenie expozície rilzabrutinibu, o 12,7 % AUC v porovnaní so samotným rilzabrutinibom, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné.

Látky, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie rilzabrutinibu

Súbežné podávanie rilzabrutinibu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A znižuje plazmatické koncentrácie rilzabrutinibu. Súbežné podávanie s PPI znižuje plazmatické koncentrácie rilzabrutinibu. Znížené plazmatické koncentrácie rilzabrutinibu môžu znížiť účinnosť rilzabrutinibu.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A (rifampicín) znížilo C_{max} a AUC rilzabrutinibu u zdravých osôb približne o 80 %.

Vyhňte sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A (napr. karbamazepín, rifampicín, fenytoín) (pozri časť 4.2).

Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu

Rozpustnosť rilzabrutinibu sa znižuje so zvyšujúcim sa pH. Súbežné podávanie s PPI (esomeprazol) znížilo AUC rilzabrutinibu u zdravých osôb o 51 %. Súbežné podávanie rilzabrutinibu s H2RA (famotidín) znížilo AUC rilzabrutinibu približne o 36 % a sa nepozorovala žiadna významná zmena v expozícii rilzabrutinibu, ak sa rilzabrutinib podal minimálne 2 hodiny pred famotidínom.

Vyhňte sa súbežnému podávaniu rilzabrutinibu s PPI. Ak je potrebná liečba látkou znižujúcou žalúdočnú kyselinu, zvážte použitie H2RA. Rilzabrutinib sa má podávať minimálne 2 hodiny pred užitím H2RA (pozri časť 4.2). Vplyv zvýšenia pH žalúdka antacidami na farmakokinetiku rilzabrutinibu sa neskúmal a môže byť podobný účinku pozorovanému pri famotidíne (H2RA). Preto sa odporúča užívať rilzabrutinib minimálne 2 hodiny pred užitím antacida.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môže ovplyvniť rilzabrutinib

Substráty CYP3A

Rilzabrutinib je *in vitro* inhibítor aj induktor enzýmu CYP3A4. Súbežné podanie jednorazovej dávky 400 mg rilzabrutinibu so substrátom CYP3A (midazolam) zvýšilo u zdravých osôb expozíciu substrátu 1,7-násobne. Keď sa midazolam podal 2 hodiny po podaní dávky rilzabrutinibu, expozícia midazolamu sa zvýšila približne 2,2-násobne. Účinok režimu s opakovaným podávaním rilzabrutinibu na aktivitu CYP3A4 sa v klinických skúšaniach nehodnotil. Pri súbežnom podávaní rilzabrutinibu so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín) je potrebná opatrnosť.

Substráty transportérov

Rilzabrutinib preukázal potenciál inhibovať transportéry P-gp, BCRP a OATP1B3 *in vitro*. Existuje možné riziko liekových interakcií, preto je pri súbežnom podávaní rilzabrutinibu so substrátmi citlivými na P-gp, BCRP alebo OATP1B3 s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. digoxín, cyklosporín, takrolimus) potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Hormonálna antikoncepcia

Účinok rilzabrutinibu na plazmatické koncentrácie hormonálnej antikoncepcie nie je známy. Preto ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a minimálne 1 mesiac po ukončení užívania rilzabrutinibu používať alternatívnu nehormonálnu alebo dodatočnú vysoko účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rilzabrutinibom a 1 mesiac po ukončení liečby používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.5 týkajúcu sa novej interakcie s hormonálnou antikoncepciou). Pred začatím liečby sa má u žien vo fertilnom veku overiť, či nie je gravidná.

Gravidita

Rilzabrutinib sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Na základe dostupných predklinických štúdií na zvieratách môže existovať riziko pre plod (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití rilzabrutinibu u gravidných žien.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti rilzabrutinibu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku, o účinkoch na tvorbu mlieka alebo na dojčenie dieťa. Nie je možné vyvodiť žiadne závery o tom, či je alebo nie je rilzabrutinib bezpečný na používanie počas dojčenia. Rilzabrutinib sa má používať počas dojčenia iba vtedy, ak možné prínosy pre matku prevažujú nad možnými rizikami vrátane rizík pre dojčené dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku rilzabrutinibu na fertilitu u ľudí. Účinky rilzabrutinibu na fertilitu samcov a samic sa skúmali na potkanoch v dávkach do 300 mg/kg/deň [ekvivalentná dávka pre ľudí (*human equivalent dose*, HED) 48 mg/kg/deň]. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rilzabrutinib môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich rilzabrutinib sa hlásili mierne závraty, ktoré je potrebné zohľadniť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli hnačka (34,5 %), nevoľnosť (25,4 %), bolesť hlavy (18,3 %), bolesť brucha (15,8 %), COVID-19 (15,5 %), nazofaryngitída (11,6 %) a artralgia (11,3 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k ukončeniu liečby rilzabrutinibom a každý sa vyskytol u 2 pacientov (0,7 %), boli hnačka, nevoľnosť, bolesť hlavy a zápal pľúc.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, nasledovné frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na 284 pacientoch s ITP vystavených účinku rilzabrutinibu v klinických skúšaníach fázy 1/2 a fázy 3 (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície bol 6,6 mesiacov (rozsah: < 1 mesiac až 70,8 mesiacov).

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa primárnej triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) pre každý preferovaný termín v databáze MedDRA. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie v rámci každej SOC a uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia (všetky stupne)
Infekcie a nákazy	COVID-19	veľmi časté
	nazofaryngitída	veľmi časté
	zápal pľúc*	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté
	závrat	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté
	nevoľnosť	veľmi časté
	bolesť brucha	veľmi časté

	vracanie	časté
	dyspepsia	časté
Porucha kože a podkožného tkaniva	vyrážka	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	veľmi časté

*V 2 prípadoch v dôsledku aspergilózy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

U pacientov vystavených účinku rilzabrutinibu boli najčastejšími nežiaducimi reakciami infekcie COVID-19 (15,5 %) a nazofaryngitída (11,6 %). Väčšina infekcií bola 1. alebo 2. stupňa a ustúpili do 8 dní. U tých, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia v podobe infekcie, bol medián času do nástupu 2,9 mesiacov (rozsah: 1 deň; 41,7 mesiacov). V dvojito zaslepenom období štúdie LUNA-3 sa 2. alebo vyšší stupeň vyskytol u 17,3 % v skupine s rilzabrutinibom a 14,5 % a v skupine s placebom. 3. alebo vyšší stupeň sa vyskytol u 3,8 % v skupine s rilzabrutinibom a v skupine s placebom sa nevyskytol. V dvojito zaslepenom období štúdie LUNA-3 sa závažná nežiaduca reakcia infekcie 3. alebo vyššieho stupňa vyskytla u 2 (1,5 %) pacientov v skupine s rilzabrutinibom vrátane smrteľného prípadu pneumónie v dôsledku aspergilózy a ochorenia COVID-19 a v skupine s placebom sa nevyskytla.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov vystavených účinku rilzabrutinibu boli najčastejšie gastrointestinálne nežiaduce reakcie hnačka (34,5 %), nevoľnosť (25,4 %) a bolesť brucha (15,8 %). Väčšina gastrointestinálnych reakcií bola 1. stupňa a ustúpila s mediánom trvania 19 dní pri nevoľnosti, 12 dní pri bolesti brucha a približne 7 dní pri hnačke. U tých, u ktorých sa vyskytla gastrointestinálna nežiaduca reakcia, bol medián času do nástupu gastrointestinálnych porúch 4 dni (rozsah: 1 deň; 12,7 mesiacov).

Vyrážka

U pacientov vystavených účinku rilzabrutinibu bola vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky, erytematóznej vyrážky, svrbivej vyrážky, erytému, erythema nodosum, urtikárie) nezávažná. Všetky boli 1. alebo 2. stupňa. U tých, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia v podobe vyrážky, bol medián času do jej nástupu 3,4 mesiacov (rozsah: 6 dní; 57,7 mesiacov).

Iná špeciálna populácia

Starší ľudia

U pacientov vystavených účinku rilzabrutinibu (n = 284) bolo 51 (17,9 %) pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. U týchto starších pacientov mali 2 (3,9 %) pacienti závažné nežiaduce reakcie v podobe pneumónie. U pacientov vo veku do 65 rokov mali 3 (1,3 %) pacienti závažné nežiaduce reakcie v podobe pneumónie a ochorenia COVID-19.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie rilzabrutinibom neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania je potrebné dôkladne sledovať pacienta pre akékoľvek prejavy alebo symptómov nežiaducich reakcií a okamžite poskytnúť vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: **zatiaľ nepridelená**, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Brutonova tyrozínkináza (BTK) je intracelulárna signálna molekula B-buniek a vrodených imunitných buniek. V B-bunkách má signalizácia BTK za následok prežívanie, proliferáciu a dozrievanie B-buniek. U vrodených imunitných buniek sa BTK zapája do zápalových dráh, ktoré zahŕňajú signalizáciu toll-like receptorov, signalizáciu Fc gama receptorov a aktiváciu inflamazómu NLRP3.

Rilzabrutinib je selektívny, kovalentný, reverzibilný inhibitor BTK s prispôbeným časom zotrvania na BTK so znížením účinkov mimo požadovaného cieľa. Pri ITP sprostredkováva rilzabrutinib terapeutický účinok prostredníctvom multiimunitnej modulácie inhibíciou aktivácie B-buniek, prerušením fagocytózy sprostredkovanej FcγR a potenciálnym zmiernením chronického zápalu súvisiaceho s ITP.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

V „Dôkladnej štúdii QT“ viedlo súbežné podávanie rilzabrutinibu v dávke 400 mg a inhibítora CYP3A (ritonaviru) k 8-násobne vyššej plazmatickej expozícii ako pri podávaní samotného rilzabrutinibu. Za týchto podmienok nedošlo k predĺženiu priemerného QTc intervalu so žiadnym klinicky významným účinkom. V tej istej štúdii sa pozorovalo skrátenie QTc intervalu závislé od koncentrácie s maximálnym skrátením o -10,2 ms (90 % IS: -12,24; -8,16) po supratераpeutickej dávke (kombinácia rilzabrutinibu a ritonaviru v dávke 100 mg). Skrátenie bolo menšie [-7,3 ms (90 % IS: -9,33; -5,19)] pri dávke 400 mg rilzabrutinibu dvakrát denne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť rilzabrutinibu u dospelých pacientov s primárnou perzistujúcou alebo chronickou imunitnou trombocytopéniou (ITP) sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej (*double blind*, DB), placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 s paralelnými skupinami, ktorá pozostávala z 24 týždňov zaslepenej liečby, po ktorej nasledovalo obdobie otvorenej štúdie (*open label*, OL) 28 týždňov a obdobie dlhodobého predĺženia (*long-term extension*, LTE), počas ktorých všetci pacienti dostávali rilzabrutinib (štúdia LUNA 3). Pacienti zaradení do tejto štúdie nemali trvalú odpoveď ani na intravenózne imunoglobulín (IVIg/anti-D), ani na kortikosteroid (*corticosteroid*, CS), alebo mali zdokumentovanú intoleranciu alebo nedostatočnú odpoveď na akýkoľvek vhodný cyklus štandardnej liečby ITP.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na rilzabrutinib alebo placebo a randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúcej splenektómie a závažnosti trombocytopénie.

Súbežné podávanie liekov na ITP [perorálny CS a/alebo agonista trombopoetínového receptora (TPO-RA)] boli povolené v stabilných dávkach minimálne 2 týždne pred začiatkom štúdie a počas celého obdobia DB. Záchranná liečba bola povolená.

Iba pacienti, ktorí reagovali počas prvých 12 týždňov DB obdobia, mohli pokračovať v liečbe DB až do 24. týždňa pred vstupom do obdobia OL. Tí, ktorí nereagovali, mohli vstúpiť do obdobia OL v 13. týždni alebo ukončiť účasť v štúdii. Po ukončení obdobia OL mohli vhodní pacienti pokračovať v období LTE.

V štúdii LUNA 3 bolo randomizovaných a liečených 202 pacientov, 133 v skupine s rilzabrutinibom a 69 v skupine s placebom. Na začiatku liečby bol medián veku 47 rokov (rozsah: 18 až 80 rokov), 62,9 % tvorili ženy, 61,9 % boli belosi a 31,7 % boli Aziati. Z 202 pacientov bolo 15,8 %

(rilzabrutinib) a 21,7 % (placebo) vo veku 65 rokov a vyššom, zatiaľ čo 4,5 % (rilzabrutinib) a 4,3 % (placebo) bolo vo veku 75 rokov a vyššom.

Na začiatku liečby mala väčšina (92,6 %) pacientov chronickú ITP s mediánom času od stanovenia diagnózy ITP 7,69 rokov (rozsah: 0,3; 52,2 rokov) a 27,7 % podstúpilo splenektómiu. Medián počtu krvných doštičiek bol 15 300/ μ l, pričom takmer polovica (48 %) mala menej ako 15 000/ μ l. Dvadsaťštyri (11,9 %) pacientov malo iba jednu predchádzajúcu liečbu a 178 (88,1 %) pacientov malo ≥ 2 predchádzajúce liečby. Medián počtu predchádzajúcich terapií vrátane splenektómie bol 4 (rozsah: 1 až 15). Predchádzajúce liečby ITP sa líšili, pričom najčastejšími predchádzajúcimi terapiami boli kortikosteroidy (CS) (95,5 %), TPO-RA (68,8 %), IVIg alebo anti-D imunoglobulíny (55,4 %) a monoklonálna protilátka anti-CD20/rituximab (35,1 %). Okrem toho, na začiatku liečby dostávalo 65,8 % pacientov CS aj TPO-RA. Východiskové charakteristiky boli vo všeobecnosti podobné v oboch skupinách.

Počas obdobia DB bol medián trvania expozície 98 dní (rozsah: 22 až 182) v skupine s rilzabrutinibom a 84 dní (rozsah: 17 až 173) v skupine s placebom. Kumulatívna dĺžka expozície liečby bola 44,3 účastníkorokov v skupine s rilzabrutinibom a 17,9 účastníkorokov v skupine s placebom. Všetci pacienti liečení rilzabrutinibom dostávali dávku 400 mg dvakrát denne. Okrem toho, 39,8 % pacientov dostávalo rilzabrutinib bez CS alebo TPO-RA, 25,6 % dostávalo rilzabrutinib a CS, 18,8 % dostávalo rilzabrutinib a TPO-RA a 15,8 % dostávalo rilzabrutinib a CS aj TPO-RA.

Počas prvých 12 týždňov obdobia DB dosiahlo odpoveď v počte krvných doštičiek ($\geq 50\,000/\mu$ l alebo medzi 30 000/ μ l a $< 50\,000/\mu$ l, čo sa oproti východiskovej hodnote zdvojnásobilo) 85 (63,9 %) pacientov v skupine s rilzabrutinibom a 22 (31,9 %) pacientov v skupine s placebom. U pacientov, ktorí odpovedali počas obdobia DB, bol medián času do odpovede krvných doštičiek 15 dní v skupine s rilzabrutinibom a 50 dní v skupine s placebom. Tí, ktorí dosiahli odpoveď v počte krvných doštičiek do 13. týždňa, boli vhodní pokračovať v období DB. Päťdesiatpäť (41,4 %) pacientov v skupine s rilzabrutinibom a 55 (79,7 %) pacientov v skupine s placebom ukončilo obdobie DB z dôvodu nedosiahnutia vopred definovaných kritérií odpovede krvných doštičiek a/alebo z dôvodu nedostatočnej odpovede podľa posúdenia skúšajúceho. Tieto osoby boli v analýze primárneho koncového ukazovateľa započítané ako pacienti so zlyhaním liečby.

V štúdií LUNA 3 bola primárnym koncovým ukazovateľom trvalá odpoveď krvných doštičiek. Trvalá odpoveď krvných doštičiek sa dosiahla týždenným počtom krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu$ l počas minimálne 8 z posledných 12 týždňov 24-týždňového obdobia DB bez použitia záchranej liečby. Podiel pacientov, ktorí dosiahli trvalú odpoveď, bol počas obdobia DB významne vyšší v skupine s rilzabrutinibom (23,3 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0 %) (výsledky štúdie pozri v tabuľke 3). Číselne vyššie percento pacientov, ktorí dostávali rilzabrutinib súbežne s CS a/alebo TPO-RA, malo trvalú odpoveď krvných doštičiek (27,5 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali rilzabrutinib v monoterapii (17 %).

Medzi kľúčové sekundárne koncové ukazovatele patrila pretrvávajúca odpoveď krvných doštičiek, nástup klinickej odpovede, použitie záchranej liečby a výsledok hlásený pacientom súvisiaci s krvácaním (výsledky štúdie pozri v tabuľke 3).

Tabuľka 3: Výsledky štúdie LUNA 3 počas 24-týždňového obdobia DB – populácia dospelých s ITT

Výsledky štúdie	Štatistika	Rilzabrutinib 400 mg dvakrát denne (N = 133)	Placebo (N = 69)
Trvalá odpoveď krvných doštičiek¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % IS	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Rozdiel rizika (95 % IS) oproti placebu	23,1 (15,95; 30,31)	

	p-hodnota < 0,0001		
Počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek			
≥ 50 000/μl alebo medzi 30 000/μl a < 50 000/μl ²	Priemerná hodnota LS ⁴ (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Priemerný rozdiel LS (SE) oproti placebo	6,46 (0,782)	
	95 % IS	4,923; 7,990	
	p-hodnota < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	Priemerná hodnota LS (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Priemerný rozdiel LS (SE) oproti placebo	6,31 (0,776)	
	95 % IS	4,787; 7,831	
	p-hodnota < 0,0001		
Čas do prvej odpovede krvných doštičiek²	Medián počtu dní do prvej odpovede krvných doštičiek (95 % IS)	36 (22; 44)	NR ⁵
	Pomer rizík (95 % IS) oproti placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-hodnota < 0,0001		
Vyžadovaná záchranná liečba	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Medián počtu dní do prvého použitia záchrannej terapie (95 % IS)	NR ⁵	56 (36; NR ⁵)
	Pomer rizík (95 % IS) oproti placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-hodnota = 0,0007		
Zmena skóre východiskovej hodnoty IBLS⁶ oproti 25. týždňu	Priemerná hodnota LS (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Priemerný rozdiel LS (SE) oproti placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % IS	-0,1358; -0,0373	
	p-hodnota = 0,0006		

¹Definované ako podiel účastníkov, ktorým sa podarilo dosiahnuť počty krvných doštičiek ≥ 50 000/μl počas ≥ dvoch tretín z najmenej 8 nevynechaných týždenných plánovaných meraní krvných doštičiek počas posledných 12 týždňov 24-týždňového zaslepeného obdobia liečby bez použitia záchrannej liečby, za predpokladu, že najmenej 2 nevynechané týždenné plánované merania krvných doštičiek sú ≥ 50 000/μl počas posledných 6 týždňov 24-týždňového zaslepeného obdobia liečby.

²Počet krvných doštičiek ≥ 50 000/μl alebo medzi 30 000/μl a < 50 000/μl a najmenej dvojnásobok oproti východiskovej hodnote pri absencii záchrannej liečby.

³Počet krvných doštičiek ≥ 30 000/μl a najmenej dvojnásobok oproti východiskovej hodnote pri absencii záchrannej liečby.

⁴LS (*Least Square*): Metóda najmenších štvorcov

⁵NR (*Not Reached*): Nedosiahnuté

⁶Škála krvácania pri ITP (IBLS) je dotazník na hodnotenie krvácania so skóre od 0 do 2, pričom vyššie skóre naznačuje vyššiu prítomnosť výrazného krvácania; priemer naprieč anatomickými lokalitami.

Po období DB vstúpilo 180 pacientov do obdobia OL (115 pacientov zo skupiny s rilzabrutinibom a 65 pacientov zo skupiny s placebom v období DB) s kumulatívnou dĺžkou trvania expozície liečby 75,6 účastníkorokov. Z týchto 180 pacientov ukončilo 28-týždňové obdobie OL 115 pacientov.

V období OL dosiahlo 14/65 (21,5 %) pacientov zo skupiny s placebom trvalú odpoveď po expozícii rilzabrutinibu a 10/84 (11,9 %) pacientov v skupine s rilzabrutinibom dosiahlo trvalú odpoveď napriek tomu, že nedosiahli trvalú odpoveď počas obdobia DB.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rilzabrutinibom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s ITP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerná C_{max} (% CV) a AUC_{24h} (% CV) v rovnovážnom stave sa pre populáciu s ITP odhadli na 150 ng/ml (56 %) a 1 540 ng.h/ml (57,5 %), v uvedenom poradí. Kumulácia, ktorá sa odráža násobnou zmenou v mediáne maximálnych koncentrácií, bola 1,3-násobná po podaní dávky 400 mg dvakrát denne. Rilzabrutinib vykazuje približne dávkovo úmerné zvýšenie expozície v rozsahu dávok od 300 mg do 600 mg.

Absorpcia

Absolútna perorálna biologická dostupnosť rilzabrutinibu bola 4,73 %. Medián času do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií rilzabrutinibu (T_{max}) bol 0,5 až 2,5 hodiny.

Vplyv jedla

Po podaní jednej 400 mg tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku, vysokým obsahom kalórií sa v porovnaní s podávaním nalačno nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v AUC alebo C_{max} rilzabrutinibu. Výsledný T_{max} bol oneskorený o 1,5 hodiny.

Distribúcia

Distribučný objem v terminálnej fáze (V_z) po intravenóznom podaní je 149 l. *In vitro* väzba rilzabrutinibu na plazmatické bielkoviny je 97,5 %, viaže sa prevažne na ľudský sérový albumín a pomer krvi k plazme je 0,786.

Metabolizmus

Rilzabrutinib sa metabolizuje prevažne enzýmami CYP3A.

Eliminácia/Vylučovanie

Rilzabrutinib sa rýchlo vylučuje z plazmy s $t_{1/2}$ približne 3 až 4 hodiny.

Po podaní jednorazovej dávky 400 mg rilzabrutinibu značeného ^{14}C sa rádioaktivita vylúčila prevažne stolicou (~86 %) a v menšej miere močom (~5 %) a žlčou (~6 %). Približne 0,03 % rilzabrutinibu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom.

Špeciálne populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemali pohlavie, telesná hmotnosť (rozsah 36 – 140 kg), rasa/etnická príslušnosť a vek (rozsah 12 – 80 rokov) žiadny významný vplyv na farmakokinetiku rilzabrutinibu. Farmakokinetika rilzabrutinibu v čínskej a japonskej populácii je podobná ako v populácii belochov.

Porucha funkcie pečene

Expozícia rilzabrutinibu sa zvýšila približne 1,5-násobne pri miernej poruche funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a približne 4,5-násobne pri stredne závažnej poruche funkcie pečene (trieda B

podľa Childa-Pugha). Rilzabrutinib sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s miernou (60 – 90 ml/min) alebo stredne závažnou (30 – 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa zúčastnili klinických štúdií s rilzabrutinibom. Farmakokinetická analýza populácie naznačuje, že mierna alebo stredne závažná porucha funkcie obličiek nemá vplyv na expozíciu rilzabrutinibu.

Inhibícia transportéra

In vitro sa preukázalo, že rilzabrutinib je substrátom P-gp a v menšej miere je potenciálne substrátom BCRP. Rilzabrutinib nebol substrátom pre OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP. Rilzabrutinib preukázal *in vitro* potenciál inhibovať P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BSEP. Simulácie PBPK však naznačujú, že rilzabrutinib nemá žiadny významný vplyv na substrát P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 (pozri časť 4.5).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Expozícia v plazme a obsadenosť BTK

Rilzabrutinib má krátke trvanie systémovej expozície s dlhým trvaním účinku na cieľ z dôvodu jeho pomalej disociácie z BTK. Pri terapeutických dávkach u zdravých účastníkov sa pozorovala trvalá obsadenosť BTK v mononukleárných bunkách periférnej krvi počas obdobia 24 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V 6-mesačnej štúdii toxicity po opakovanom podávaní dávok u potkanov boli ako cieľové orgány identifikované pažerák (krvácanie), dvanástnik (krvácanie), žalúdok (krvácanie), mozog (zápal; neutrofilný zápal), maternica (rozšírená, pyometra), krčok maternice (rozšírená maternica), vagína (rozšírená maternica) a vaječníky (rozšírená maternica). Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) bola 150 mg/kg/deň (4,5-násobok hraničnej expozície AUC) u samcov a 50 mg/kg/deň (3,7-násobok hraničnej expozície AUC) u samíc. Na konci 4-týždňového obdobia zotavovania sa nepozorovali žiadne zmeny súvisiace s rilzabrutinibom, s výnimkou mozgu. Nepozorovali sa žiadne dôkazy neurodegenerácie ani bunkové zmeny v mozgu.

V 9-mesačnej štúdii po opakovanom podávaní dávok u psov boli ako cieľové orgány identifikované žalúdok (zvýšené intraepiteliálne lymfocyty s atrofiou sliznice) a pečeň (pigment v Kupfferových bunkách, hypertrofia Kupfferových buniek a zvýšenie ALT a AST). NOAEL v tejto štúdii sa považovala dávka 30 mg/kg/deň (0,4 až 0,5-násobok hraničnej expozície AUC). Na konci 4-týždňového obdobia zotavovania sa, s výnimkou pigmentu v Kupfferových bunkách, nálezy v pečeni a žalúdku zvrátili.

Karcinogenita/genotoxicita

Rilzabrutinib nebol mutagénny v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutagenity (Amesov test), nebol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií ľudských periférnych lymfocytov, ani nebol klastogénny v *in vivo* teste mikronukleov kostnej drene u potkanov.

Rilzabrutinib nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdii na transgénnych myšiach.

V dvojročnej štúdii karcinogenity na potkanoch sa u samcov potkanov pri dávke 100 mg/kg/deň (2,4-násobok hraničnej expozície AUC) pozorovali adenómy a karcinómy štítnej žľazy súvisiace s rilzabrutinibom. Za nekarcinogénnu dávku sa považovala dávka 30 mg/kg/deň (0,64-násobok hraničnej expozície AUC) u samcov a 5 mg/kg/deň (4,5-násobok hraničnej expozície AUC) u samíc.

Transkriptomická analýza naznačuje, že nádory štítnej žľazy u potkanov vznikajú v dôsledku narušenia regulácie hormónov štítnej žľazy sprostredkovanvej rilzabrutinibom. Zistilo sa, že tento negenotoxický účinok je špecifický pre potkany s mechanizmom, ktorý sa nepovažuje za relevantný pre ľudí, preto sa potenciál vzniku nádorov štítnej žľazy u ľudí považuje za nízky. V tejto štúdii sa v mezenterických lymfatických uzlinách zaznamenala nenádorová erytrocytóza.

Vývojová a reprodukčná toxicita

V kombinovanej štúdii fertility samcov a samíc potkanov sa nepozorovali žiadne účinky súvisiace s rilzabrutinibom na žiadne parametre reprodukcie. NOAEL pre fertilitu, reprodukčný výkon a skorý embryonálny vývoj sa považovala dávka 300 mg/kg/deň (HED 48 mg/kg/deň), čo je najvyššia hodnotená dávka.

V definitívnych štúdiách embryofetálnej toxicity na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne malformácie fetálneho vývoja súvisiace s rilzabrutinibom, ako ani vonkajšie, viscerálne alebo skeletálne malformácie. Hodnoty NOAEL pre embryofetálny vývoj boli u potkanov 300 mg/kg/deň a u králikov 100 mg/kg/deň, čo boli najvyššie hodnotené dávky. Expozičné pomery (AUC) pri embryofetálnej NOAEL v porovnaní s klinickou expozíciou u ľudí pri dávke 400 mg dvakrát denne boli u potkanov 11,1-násobné a u králikov 4,5-násobné. Pri rovnakých najvyšších úrovniach dávok sa pozorovali zmeny skeletu neznámeho významu. Zmeny spočívali v posune v počte hrudných a bedrových stavcov (potkany a králiky) a vo zvýšení výskytu nadpočetných párov rebier (potkany). Žiadne takéto zmeny sa nepozorovali pri dávke 150 mg/kg/deň u potkanov a 30 mg/kg/deň králikov (čo malo za následok 11,9-násobné a 0,24-násobné zvýšenie klinickej expozície pri dávke 400 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí). V exploračnej štúdii zameranej na zistenie rozsahu embryofetálnej toxicity na potkanoch sa pri dávke 500 mg/kg/deň (21,8-násobok hraničnej expozície AUC) pozorovali zvýšené postimplantačné straty, výskyt skorej resorpcie a znížená hmotnosť plodu. Pri dávke 500 mg/kg/deň sa pozorovali vonkajšie, viscerálne a skeletálne zmeny plodu. Pri dávke ≤ 150 mg/kg/deň sa nepozorovali žiadne malformácie (10-násobok hraničnej expozície AUC). V exploračnej štúdii zameranej na zistenie rozsahu embryofetálnej toxicity u králikov sa pri dávke 150 mg/kg/deň (5,6-násobok hraničnej expozície AUC) pozoroval mierny nárast výskytu skorej resorpcie. Viscerálne zmeny plodu sa pozorovali pri dávke 150 mg/kg/deň (5,6-násobok hraničnej expozície AUC).

V štúdii prenatalnej/postnatalnej vývojovej toxicity skúmajúcej účinky perorálne podávaného rilzabrutinibu sa hodnota NOAEL pre systémovú toxicitu matky (F0) považovala dávka 50 mg/kg/deň (HED 8,1 mg/kg/deň). Hodnota NOAEL pre neonatálnu/vývojovú toxicitu v F1 sa považovala dávka 150 mg/kg/deň (HED 24,2 mg/kg/deň) a hodnota NOAEL pre parentálnu systémovú toxicitu v F1, reprodukčnú toxicitu v F1 a embryonálnu toxicitu v F2 sa považovala dávka 300 mg/kg/deň (HED 48 mg/kg/deň).

Ďalšie štúdie toxicity

Rilzabrutinib nepreukázal žiadny fototoxický potenciál v *in vitro* teste fototoxicity s neutrálnym červeným absorpčným činidlom 3T3.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460(i))
krospovidón (typ A) (E 1202)
stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

polyvinylalkohol (E 1203)
makrogol (E 1521)
oxid titaničitý (E 171)
mastenec (E 553b)
žlt' oranžová FCF (E 110)

6.2 Nekompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely, nepriehľadný blister z polyvinylchloridu (PVC)/polychlórtrifluóretylénu (PCTFE) a hliníka v papierom puzdre so symbolmi slnka/mesiaca obsahujúci 28 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

Jedno puzdro na blister obsahuje 28 filmom obalených tabliet.

Jedno balenie obsahuje:

- 28 filmom obalených tabliet
- 56 filmom obalených tabliet (2 puzdrá na blister s 28 tabletami)
- 196 filmom obalených tabliet (7 puzdier na blister s 28 tabletami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa WAYRILZ uvedie na trh, boli všetkým pacientom, u ktorých sa očakáva, že budú WAYRILZ užívať, mali prístup/boli poskytnuté nasledovné edukačné materiály:

- Karta pacienta (v každom balení spolu s písomnou informáciou pre používateľa)

1. Edukačný materiál pre pacientov:

1.1 Karta pacienta:

Karta pacienta je v súlade s informáciami o lieku a obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- Rilzabrutinib sa nemá používať u tehotných žien.
- Znenie opisujúce, ako znížiť potenciálne riziko expozície počas gravidity na základe nasledovného:
 - Pred začiatkom liečby rilzabrutinibom sa má vykonať tehotenský test.
 - Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rilzabrutinibom a minimálne 1 mesiac po poslednej dávke používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie.
 - Rilzabrutinib môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto sa má používať nehormonálna metóda antikoncepcie alebo ich partner má používať bariérovú metódu.
 - Ak počas liečby rilzabrutinibom dôjde k otehotneniu, okamžite kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho rilzabrutinib.
- Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby sa počas užívania rilzabrutinibu porozprávali so svojím lekárom o používaní antikoncepcie.
- Poučte pacientku, aby si prečítala písomnú informáciu pre používateľa, kde nájde ďalšie informácie o bezpečnosti rilzabrutinibu.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (s Blue Boxom)

1. NÁZOV LIEKU

WAYRILZ 400 mg filmom obalené tablety
rilzabrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje žlt' oranžovú FCF (E 110).

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1974/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/25/1974/002 56 filmom obalených tabliet
EU/1/25/1974/003 196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

WAYRILZ 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO (bez Blue Boxu)

1. NÁZOV LIEKU

WAYRILZ 400 mg filmom obalené tablety
rilzabrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje žltý oranžovú FCF (E 110).

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

1. Tu stlačte a podržte
2. Vytiahnite blister

Návod na otvorenie:

[Obrázok s návodom na otvorenie]

Stlačte a podržte tlačidlo (1) a zároveň vytiahnite blister (2).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

WAYRILZ 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM****MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH****VNÚTORNÉ PUZDRO****1. NÁZOV LIEKU**

WAYRILZ 400 mg filmom obalené tablety
rilzabrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Sanofi B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Užívajte jednu tabletu perorálne dvakrát denne.

Deň

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

Symbol Slnka/Mesiaca

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

WAYRILZ 400 mg filmom obalené tablety
rilzabrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Karta pacienta

Dôležité bezpečnostné informácie pre ženy užívajúce WAYRILZ (rilzabrutinib)

Meno ošetrojúceho lekára: _____

Telefónne číslo ošetrojúceho lekára: _____

Tehotenstvo

- Tento liek sa nesmie užívať počas tehotenstva. Ak počas liečby rilzabrutinibom otehotníte, ihneď kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.
- Pred začatím užívania tohto lieku si musíte urobiť tehotenský test.
- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia:

- Nie je známe, či rilzabrutinib ovplyvňuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie.
- Počas užívania tohto lieku a jeden mesiac po ukončení jeho užívania musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu počas liečby týmto liekom.
- Ak užívate hormonálnu antikoncepciu, povedzte to svojmu lekárovi.

Ďalšie informácie o bezpečnosti rilzabrutinibu si prečítajte v Písomnej informácii pre používateľa.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

WAYRILZ 400 mg filmom obalené tablety rilzabrutinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je WAYRILZ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete WAYRILZ
3. Ako užívať WAYRILZ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať WAYRILZ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je WAYRILZ a na čo sa používa

WAYRILZ obsahuje liečivo rilzabrutinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy.

WAYRILZ sa používa na liečbu dospelých s imunitnou trombocytopéniou (ITP), ak predchádzajúce spôsoby liečby ITP neúčinkovali dostatočne dobre. ITP je autoimunitné ochorenie, pri ktorom vlastný imunitný systém tela napáda a ničí krvné doštičky v krvi, spôsobuje únavu a zvyšuje riziko krvácania. Krvné doštičky sú potrebné na tvorbu zrazenín a zastavenie krvácania.

Liečivo v lieku WAYRILZ, rilzabrutinib, účinkuje tak, že blokuje Brutonovu tyrozínkinázu, čo je bielkovina v tele, ktorá hrá úlohu v imunitnom systéme (obrane tela). Blokováním tejto bielkoviny môže WAYRILZ znížiť rozklad krvných doštičiek a pomôcť zvýšiť počet zdravých krvných doštičiek v tele. To pomáha znižovať riziko krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete WAYRILZ

Neužívajte WAYRILZ

- ak ste alergický na rilzabrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte infekciu alebo ak sa u vás infekcie často vyskytujú.
- máte problémy s pečeňou.

- máte ochorenie srdca nazývané ako vrodený syndróm krátkeho QT intervalu alebo sa tento syndróm vyskytuje v rodinnej anamnéze. Užívanie rilzabrutinibu môže toto ochorenie zhoršiť.

Deti a dospievajúci

Tento liek nemajú užívať pacienti mladší ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku v tejto vekovej skupine nie je známa.

Iné lieky a WAYRILZ

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, najmä, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, no nie iba tieto. Je to preto, že rilzabrutinib môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú. Aj niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým rilzabrutinib účinkuje.

- Lieky, ktoré môžu zvýšiť koncentráciu rilzabrutinibu v krvi, a tým môžu zosilniť vedľajšie účinky
 - ritonavir, itraconazol a flukonazol (používané na vírusové a mykotické infekcie)
 - klaritromycín a erytromycín (používané na liečbu bakteriálnych infekcií)
 - verapamil a diltiazem (používané na liečbu vysokého krvného tlaku)
- Lieky, ktoré môžu znižovať koncentráciu rilzabrutinibu v krvi, a tým znižovať jeho účinnosť
 - rifampicín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií)
 - karbamazepín a fenytoín (ktorý je antikonvulzívum a stabilizátor nálady)
 - inhibítory protónovej pumpy, ako je omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol a pantoprazol (používané na liečbu refluxu kyseliny alebo pálenia záhy)
 - Ak je potrebná liečba látkou znižujúcou žalúdočnú kyselinu, zvážte použitie lieku na blokovanie H₂ receptorov, ako je famotidín a cimetidín, alebo antacidum (používané na liečbu refluxu kyseliny). Rilzabrutinib užívajte minimálne 2 hodiny pred užitím týchto liekov.
- Lieky, ktorých koncentráciu môže rilzabrutinib zvýšiť, a preto sa môžu zosilniť ich vedľajšie účinky. Pri užívaní týchto liekov s rilzabrutinibom je potrebná opatrnosť.
 - midazolam (používaný na liečbu záchvatov (kŕčov) alebo epilepsie)
 - cyklosporín a takrolimus (používané na zmiernenie imunitných reakcií a na prevenciu odmietnutia orgánov)
 - digoxín (používaný na liečbu nezvyčajného srdcového rytmu alebo porúch srdcového rytmu)
- Lieky, ktoré môžu byť menej účinné pri užívaní s rilzabrutinibom
 - hormonálna antikoncepcia. Nie je známe, či rilzabrutinib ovplyvňuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Majú sa zvážiť alternatívne alebo dodatočné formy antikoncepcie.

WAYRILZ a jedlo

Neužívajte tento liek s grapefruitom, karambolou a prípravkami obsahujúcimi takéto ovocie, ani so sevillaškými pomarančmi (horkými pomarančmi). Je to preto, že môžu zvýšiť množstvo tohto lieku v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti tohto lieku počas tehotenstva. Pred začiatkom užívania tohto lieku sa musí vykonať tehotenský test. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek sa nesmie užívať počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu mať deti a nepoužívajú antikoncepciu. Ak počas liečby rilzabrutinibom otehotníete, ihneď kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

Nie je známe, či rilzabrutinib ovplyvňuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Počas užívania tohto lieku a jeden mesiac po ukončení jeho užívania musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu počas liečby týmto liekom. Ak užívate hormonálnu antikoncepciu, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom pred užitím tohto lieku. Spolu s lekárom sa musíte rozhodnúť, či máte dojčiť, alebo či vám podajú tento liek, pričom sa musí zohľadniť prínos dojčenia pre dieťa a prínos tohto lieku pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas užívania tohto lieku pociťujete závraty, máte sa vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

WAYRILZ obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

WAYRILZ obsahuje žlt' oranžovú FCF (E110)

Žlt' oranžová FCF je farbivo, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať WAYRILZ

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku užívať

Odporúčaná dávka je 400 mg dvakrát denne (jedna 400 mg tableta dvakrát denne).

Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to neodporučí lekár alebo lekárnik.

Užívanie tohto lieku

- Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak sa u vás počas liečby vyskytne hnačka, nevoľnosť alebo bolesť v oblasti žalúdka (brucha), užívanie lieku s jedlom môže tieto vedľajšie účinky zmierniť.
- Tablety užívajte každý deň približne v rovnakom čase.
- Tablety prehltajte vcelku a zapite ich pohárom vody. Tablety nelámate, nedrvíte ani nežujete.

Ak užijete viac WAYRILZU, ako máte

Ak užijete viac lieku, ako máte, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom. Môžu sa u vás vyskytnúť možné vedľajšie účinky (pozri časť 4).

Ak zabudnete užiť WAYRILZ

- Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete, v ten istý deň a nasledujúci deň sa vráťte k pravidelnému dávkovaniu.
- Vynechaná dávka a nasledujúca pravidelná plánovaná dávka sa musia užiť s odstupom dlhším ako 2 hodiny.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou o tom, kedy máte užiť nasledujúcu dávku.

Ak prestanete užívať WAYRILZ

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

- COVID-19. Medzi príznaky patrí horúčka, zimnica, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, bolesť hrdla alebo nová strata chuti alebo čuchu.
- infekcia pľúc (zápal pľúc). Medzi príznaky patrí pocit dýchavičnosti, bolesť na hrudi a kašeľ s tvorbou sfarbeného hlienu.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- častá riedka stolica (hnačka)
- infekcie nosa a hrdla (zápal nosohltana)
- pocit nevoľnosti v žalúdku (nevoľnosť)
- bolesť hlavy
- bolesť žalúdku (brucha)
- COVID-19
- bolesť kĺbov (artralgia)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- infekcia pľúc (zápal pľúc)
- pocit závratu
- vracanie
- tráviace ťažkosti (dyspepsia)
- kašeľ
- kožná vyrážka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať WAYRILZ

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na puzdre po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo WAYRILZ obsahuje

- Liečivo je rilzabrutinib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg rilzabrutinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E 460(i)), krospovidón (typ A) (E 1202), stearyl-fumarát sodný.
 - Obal tablety: polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), oxid titaničitý (E 171), mastenec (E 553b), žltá oranžová FCF (E 110) (pozri časť 2 WAYRILZ obsahuje žltú oranžovú FCF (E110)).

Ako vyzerá WAYRILZ a obsah balenia

WAYRILZ je oranžová filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi 16,6 x 8,1 mm, označená „P“ na jednej strane a „400“ na druhej strane.

WAYRILZ sa dodáva v blistrovom balení obsahujúcom 28 filmom obalených tabliet v papierovom puzdre. Na každom blistri sú symboly slnka/mesiaca, ktoré vám pomôžu užiť dávku v správnom čase – slnko je symbol pre rannú dávku a mesiac pre večernú dávku. Blistre so symbolom slnka aj mesiaca obsahujú rovnaký liek.

Jedna škatuľka obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 1 puzdre, 56 filmom obalených tabliet v 2 puzdrách alebo 196 filmom obalených tabliet v 7 puzdrách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Holandsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Malta

Sanofi S.r.l.

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>