

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

WAYRILZ 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg rilzabrutiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 0,8 mg sončno rumeno FCF (E 110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tableta oranžne barve in v obliki kapsule, velika 16,6 × 8,1 mm, z vtisnjeno oznako "P" na eni strani in "400" na drugi stani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo WAYRILZ je indicirano za zdravljenje imunske trombocitopenije (ITP) pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na druga zdravila (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti in potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju zdravljenja hematoloških bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek rilzabrutiniba je 400 mg dvakrat dnevno.

Uporaba z zaviralci ali induktorji CYP3A in zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline

Priporočena uporaba z zaviralci ali induktorji encima 3A citokroma P450 (CYP3A) in učinkovinami za zmanjšanje izločanja želodčne kisline je prikazana v preglednici 1 (glejte poglavje 4.5).

Preglednica 1: Uporaba z zaviralci ali induktorji CYP3A in zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline

	Sočasno uporabljeno zdravilo	Priporočena uporaba
Zaviralci CYP3A	Močni in zmerni zaviralci CYP3A	Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A. V primeru kratkotrajne uporabe teh zaviralcev (npr. zdravila proti okužbam do sedem dni) je treba zdravljenje z rilzabrutinibom prekiniti.
		Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba z grenivko, zvezdastim sadežem (karambolo) in izdelki, ki vsebujejo to sadje, ter s seviljskimi pomarančami, ker so zmerni ali močni zaviralci CYP3A.
	Šibki zaviralci CYP3A	Odmerka ni treba prilagoditi.
Induktorji CYP3A	Močni in zmerni induktorji CYP3A	Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A.
	Šibki induktorji CYP3A	Odmerka ni treba prilagoditi.
Zdravila za zmanjšanje izločanja želodčne kisline	Zaviralci protonske črpalke (PPI - proton pump inhibitors)	Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba s PPI.
	Antagonisti receptojev H2 ali antacidi	Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjšanje izločanja želodčne kisline, razmislite o uporabi antagonista receptorjev H2 (H2RA) ali antacida. Bolnik mora rilzabrutinib vzeti vsaj 2 uri pred H2RA ali antacidom.

Izpuščeni odmerki

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru izpuščenega odmerka rilzabrutiniba izpuščeni odmerki vzamejo čim prej isti dan, nato pa naj naslednji dan nadaljujejo jemanje po svojem običajnem urniku. Med uporabo izpuščenega odmerka in uporabo naslednjega odmerka po rednem urniku jemanja morata miniti vsaj 2 uri. Bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka, da bi nadomestil izpuščenega.

Prenehanje

Zdravljenje z rilzabrutinibom je treba prekiniti, če se po 12 tednih zdravljenja z rilzabrutinibom število trombocitov ne poveča na raven, ki bi zadostovala za preprečitev klinično pomembne krvavitve.

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Rilzabrutiniba niso raziskali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughu) odmerka rilzabrutiniba ni treba prilagoditi. Rilzabrutiniba niso raziskali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu). Pri bolnikih z zmerno (razreda B po Child-Pughu) ali hudo (razreda C po Child-Pughu) okvaro jeter se rilzabrutiniba ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost rilzabrutiniba pri otrocih in mladostnikih z ITP, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Rilzabrutinib je namenjen peroralni uporabi.

Bolnik naj tablete jemlje vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Jemanje rilzabrutiniba s hrano lahko izboljša prenašanje zdravila pri bolnikih, ki imajo prebavne simptome. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele z vodo. Za zagotovitev pravilnega odmerjanja celotnega odmerka se tablet ne sme deliti, drobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe

V kliničnih študijah so poročali o resnih okužbah (vključno z bakterijskimi, virusnimi ali glivičnimi) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem rilzabrutiniba uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja preveriti, ali so noseče.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno (razreda B po Child-Pughu) ali hudo (razreda C po Child-Pughu) okvaro jeter se rilzabrutiniba ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2). Bilirubin in aminotransferaze je treba oceniti na začetku zdravljenja in po potrebi med zdravljenjem z rilzabrutinibom kot je klinično indicirano. Bolnike, ki se jim po zdravljenju z rilzabrutinibom pojavijo nenormalne vrednosti jetrnih testov, je treba nadaljevati s spremljanjem glede nenormalnih vrednosti jetrnih testov ter kliničnih znakov in simptomov, kot je klinično indicirano.

Skrajšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ITP niso ugotovili klinično pomembnih sprememb intervala QTc. V temeljiti študiji intervala QT je rilzabrutinib skrajšal interval QTc (glejte poglavje 5.1). Čeprav osnovni mehanizem in varnostni pomen tega izsledka ni znan, morajo zdravniki rilzabrutinib bolnikom s tveganjem za dodatno skrajšanje intervala QTc (imajo npr. sindrom prirojenega kratkega intervala QT ali družinsko anamnezo takšnega sindroma) predpisovati previdno.

Pomožne snovi

Sončno rumeno FCF

To zdravilo vsebuje azo-barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Rilzabrutinib se presnavlja predvsem s CYP3A.

Učinkovine, ki lahko povečajo koncentracijo rilzabrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba rilzabrutiniba z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A poveča koncentracijo rilzabrutiniba v plazmi. Povečana koncentracija rilzabrutiniba lahko poveča tveganje za neželene učinke rilzabrutiniba.

Zaviralci CYP3A

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP3A (ritonavirjem) je pri zdravih preiskovancih povečala C_{max} rilzabrutiniba za približno 5-krat in njegovo AUC za približno 8-krat.

Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A (npr. ritonavirjem, klaritromicinom, itrakonazolom, eritromicinom, flukonazolom, verapamilom, diltiazemom). V primeru kratkotrajne uporabe teh zaviralcev (npr. zdravila proti okužbam sedem dni ali manj) uporabo rilzabrutiniba prekinite (glejte poglavje 4.2).

Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba z grenivko, zvezdastim sadežem (karambolo) in izdelki, ki vsebujejo to sadje, ter s seviljskimi pomarančami, ker so zmerni ali močni zaviralci CYP3A.

Zaviralci P-glikoproteina (P-gp)

Po sočasni uporabi rilzabrutiniba in močnega zaviralca P-gp (kinidina) so opazili zmerno povečanje izpostavljenosti rilzabrutinibu, ki pa ni bilo ocenjeno kot klinično pomembno (povečanje AUC za 12,7 % v primerjavi z rilzabrutinibom samim).

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracijo rilzabrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba rilzabrutiniba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A zmanjša koncentracijo rilzabrutiniba v plazmi. Sočasna uporaba s PPI zmanjša koncentracijo rilzabrutiniba v plazmi. Zmanjšanje koncentracije rilzabrutiniba v plazmi lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba z močnim induktorjem CYP3A (rifampicinom) je pri zdravih preiskovancih zmanjšala C_{max} in AUC rilzabrutiniba za približno 80 %.

Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenitoinom) (glejte poglavje 4.2).

Zdravila za zmanjšanje izločanja želodčne kisline

Topnost rilzabrutiniba se s povečevanjem pH zmanjšuje. Sočasna uporaba s PPI (esomeprazolom) je pri zdravih preiskovancih zmanjšala AUC rilzabrutiniba za 51 %. Sočasna uporaba rilzabrutiniba s H2RA (famotidinom) je zmanjšala AUC rilzabrutiniba za približno 36 %, če pa je bil rilzabrutinib uporabljen vsaj 2 uri pred famotidinom, se izpostavljenost rilzabrutinibu ni pomembno spremenila.

Izogibajte se sočasni uporabi rilzabrutiniba s PPI. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjšanje izločanja želodčne kisline, razmislite o uporabi H2RA. Bolnik mora rilzabrutinib vzeti vsaj 2 uri pred H2RA (glejte poglavje 4.2). Vpliva zvišanja želodčnega pH z antacidi na farmakokinetiko rilzabrutiniba niso raziskali in morda je podoben kot s famotidinom (H2RA). Zato je rilzabrutinib priporočljivo vzeti vsaj 2 uri pred antacidom.

Učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko rilzabrutinib spremeni

Substrati CYP3A

Rilzabrutinib je *in vitro* tako zaviralec kot induktor encima CYP3A4. Sočasna uporaba enkratnega 400-mg odmerka rilzabrutiniba s substratom CYP3A (midazolamom) je pri zdravih preiskovancih povečala izpostavljenost substratu za 1,7-krat. Če je bil midazolam uporabljen 2 uri po odmerku rilzabrutiniba, se je izpostavljenost midazolamu povečala za približno 2,2-krat. Vpliva sheme z večkratnimi odmerki rilzabrutiniba na aktivnost CYP3A4 v kliničnih preskušanjih niso ocenili. V primeru sočasne uporabe rilzabrutiniba s substrati CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. s ciklosporinom) je potrebna previdnost.

Substrati prenašalcev

In vitro je rilzabrutinib pokazal potencial za zaviranje prenašalcev P-gp, BCRP in OATP1B3. Obstaja tveganje za medsebojno delovanje zdravil, zato je v primeru sočasne uporabe rilzabrutiniba z občutljivimi substrati P-gp, BCRP ali OATP1B3 (npr. digoksinom, ciklosporinom, takrolimusom) z ozkim terapevtskim razponom potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Hormonski kontraceptivi

Učinek rilzabrutiniba na plazemske koncentracije hormonskih kontraceptivov ni znan. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem in vsaj 1 mesec po prenehanju jemanja rilzabrutiniba uporabljati alternativno nehormonsko ali dodatno visoko učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z rilzabrutinibom in 1 mesec po tem (glejte poglavje 4.5 glede potencialnega medsebojnega delovanja s hormonskimi kontraceptivi). Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja preveriti, ali so noseče.

Nosečnost

Rilzabrutiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Na podlagi razpoložljivih predkliničnih študij na živalih obstaja tveganje za plod (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi rilzabrutiniba pri nosečnicah ni.

Dojenje

Podatkov o prisotnosti rilzabrutiniba ali njegovih presnovkov v materinem mleku, vplivu na proizvodnjo mleka ali na dojene otroke ni. Ni mogoče sklepati, ali je rilzabrutinib varen za uporabo med dojenjem. Rilzabrutinib se med dojenjem sme uporabljati le, če potencialne koristi za mater prevladajo nad potencialnimi tveganji, vključno s tveganji za dojenega otroka.

Plodnost

Podatkov o vplivu rilzabrutiniba na plodnost pri človeku ni. Vpliv rilzabrutiniba na plodnost samcev in samic podgan so raziskali z odmerki do 300 mg/kg/dan [ekvivalentni odmerek za človeka (HED – Human Equivalent Dose) 48 mg/kg/dan]. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Rilzabrutinib ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali rilzabrutinib, so poročali o blagi omotici, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju sposobnosti bolnika za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki so bili driska (34,5 %), navzea (25,4 %), glavobol (18,3 %), bolečina v trebuhu (15,8 %), COVID-19 (15,5 %), nazofaringitis (11,6 %) in artralgijska (11,3 %). Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje uporabe rilzabrutiniba in so se pojavili pri 2 bolnikih (0,7 %), so bili driska, navzea, glavobol in pljučnica.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Če ni navedeno drugače, temeljijo spodaj navedene pogostnosti neželenih učinkov na 284 bolnikih z ITP, izpostavljenih rilzabrutinibu v kliničnih preskušanjih 1./2. in 3. faze (glejte poglavje 5.1). Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 6,6 meseca (razpon: od < 1 meseca do 70,8 meseca).

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po primarnem organskem sistemu (SOC – system organ class) za vsak prednostni izraz v MedDRA. Pri vsakem posameznem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti in naštetih po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost (Vse stopnje)
Infekcijske in parazitske bolezni	COVID-19	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	pljučnica*	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti
	bolečina v trebuhu	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti

	dispepsija	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	zelo pogosti

*Zaradi aspergiloze v 2 primerih

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Med bolniki, izpostavljenimi rilzabrutinibu, sta bila najpogostejša neželena učinka okužba COVID-19 (15,5 %) in nazofaringitis (11,6 %). Večina okužb je bila 1. ali 2. stopnje in so minile v 8 dneh. Pri bolnikih, ki se jim je kot neželen učinek pojavila okužba, je bila mediana časa do njenega pojava 2,9 meseca (razpon: od 1 dne do 41,7 meseca). V dvojno slepem obdobju študije LUNA 3 so bile 2. ali višje stopnje pri 17,3 % prejemnikov rilzabrutiniba in pri 14,5 % prejemnikov placeba. 3. ali višje stopnje so se pojavile pri 3,8 % prejemnikov rilzabrutiniba in pri nobenem prejemniku placeba. V dvojno slepem obdobju študije LUNA 3 so se okužbe kot resen neželen učinek 3. ali višje stopnje, vključno s pljučnico s smrtnim izidom zaradi aspergiloze in COVID-19, pojavile pri 2 (1,5 %) bolnikih v skupini z rilzabrutinibom in pri nobenem v skupini s placebom.

Bolezni prebavil

Med bolniki, izpostavljenimi rilzabrutinibu, so bili najpogostejši prebavni neželeni učinki driska (34,5 %), navzea (25,4 %) in bolečina v trebuhu (15,8 %). Večina prebavnih učinkov je bila 1. stopnje; mediana trajanja navzee je bila 19 dni, bolečine v trebuhu 12 dni in driske približno 7 dni. Pri tistih, ki so se jim pojavili prebavni neželeni učinki, je bila mediana časa do pojava 4 dni (razpon: 1 dan; 12,7 meseca).

Izpuščaj

Med bolniki, izpostavljenimi rilzabrutinibu, noben primer izpuščajev (vključno z makulopapuloznim izpuščajem, papuloznim izpuščajem, eritematoznim izpuščajem, pruritičnim izpuščajem, eritemom, nodoznim eritemom in urtikarijo) ni bil resen. Vsi so bili 1. ali 2. stopnje. Pri tistih, ki se jim je kot neželen učinek pojavil izpuščaj, je bila mediana časa do pojava 3,4 meseca (razpon: od 6 dni do 57,7 meseca).

Druge posebne populacije

Starejši

Med bolniki, izpostavljenimi rilzabrutinibu (n = 284), je bilo 51 (17,9 %) bolnikov starih 65 let ali starejših. Pri teh starejših bolnikih se je 2 (3,9 %) bolnikoma pojavil resen neželen učinek pljučnica. Pri bolnikih, starih 65 let in mlajših, so 3 (1,3 %) bolniki imeli resne neželene učinke pljučnico in COVID-19.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Appendix V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje rilzabrutiniba ni specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja bolnika natančno spremljajte glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvedite ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: še ni določena, oznaka ATC: še ni bila dodeljena.

Mehanizem delovanja

Brutonova tirozin-kinaza (BTK) je znotrajcelična signalizacijska molekula celic B in prirojenih imunskih celic. V celicah B signalizacija z BTK povzroči preživetje, proliferacijo in dozorevanje celic B. V prirojenih imunskih celicah BTK sodeluje v vnetnih poteh, vključno s signaliziranjem toličnih receptorjev in receptorjev Fc-gama ter aktiviranjem inflammasoma NLRP3.

Rilzabrutinib je selektiven, kovalenten, reverzibilen zaviralec BTK s prilagojenim časom zadrževanja na BTK za zmanjšanje netarčnih učinkov. Terapevtski učinek rilzabrutiniba pri ITP je posledica multiimunske modulacije z zaviranjem aktivacije celic B, prekinitvijo s FcγR posredovane fagocitoze in potencialnim izboljšanjem kroničnega vnetja, povezanega z ITP.

Farmakodinamični učinki

Srčna elektrofiziologija

V "temeljiti študiji intervala QT" je sočasna uporaba 400 mg rilzabrutiniba in zaviralca CYP3A (ritonavirja) 8-krat povečala izpostavljenost v plazmi v primerjavi z rilzabrutinibom samim. V teh okoliščinah se povprečni interval QTc ni podaljšal do klinično pomembnega učinka. V isti študiji je bilo opazno od koncentracije odvisno skrajšanje intervala QTc; največje skrajšanje je bilo -10,2 ms (90 % IZ: -12,24, -8,16) po supratrapevtskem odmerku (kombinacija rilzabrutiniba in 100 mg ritonavirja)]. Skrajšanje je bilo manjše [-7,3 ms (90 % IZ: -9,33, -5,19)] med uporabo 400 mg rilzabrutiniba dvakrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost rilzabrutiniba pri odraslih bolnikih s primarno persistentno ali kronično imunsko trombocitopenijo (ITP) so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze vzporednih skupin. Študija je obsegala 24 tednov slepljenega zdravljenja, temu sta sledila 28-tedensko odprto obdobje (OL – open-label) in pa dolgoročno podaljšanje (LTE – long-term extension), med katerima so vsi bolniki prejeli rilzabrutinib (študija LUNA 3). V to študijo vključeni bolniki niso dosegli trajnega odziva niti z intravenskim imunoglobulinom (IVIg/anti-D) niti s kortikosteroidom (KS), ali pa so imeli dokumentirano neprenašanje ali nezadosten odziv na katero koli ustrezno standardno zdravljenje ITP.

Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali ali na rilzabrutinib ali na placebo. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno splenektomijo in izrazitost trombocitopenije.

Sočasna zdravila za ITP [peroralni KS in/ali agonist trombopoetinskega receptorja (TPO-RA – thrombopoietin receptor agonist)] so bila dovoljena v stabilnih odmerkih vsaj 2 tedna pred začetkom študije in med celotnim dvojno slepim obdobjem. Rešilno zdravljenje je bilo dovoljeno.

Le bolniki, ki so se odzvali v prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja, so lahko dvojno slepo zdravljenje nadaljevali do 24. tedna, preden so vstopili v odprto obdobje. Tisti, ki se niso odzvali, so lahko 13. teden vstopili v odprto obdobje ali pa prenehali sodelovati v študiji. Po dokončanju odprtega obdobja so primerni bolniki lahko nadaljevali v dolgoročno podaljšano obdobje.

V študiji LUNA 3 sta bila randomizirana in zdravljena 202 bolnika: 133 v skupini z rilzabrutinibom in 69 v skupini s placebom. Izhodiščno je bila mediana starost 47 let (razpon: od 18 do 80 let), 62,9 % je bilo žensk, 61,9 % belcev in 31,7 % Azijcev. Od teh 202 bolnikov je bilo 15,8 % (rilzabrutinib) oziroma 21,7 % (placebo) starih 65 let ali več, 4,5 % (rilzabrutinib) oziroma 4,3 % (placebo) pa je bilo starih 75 let ali več.

Izhodiščno je imela večina (92,6 %) bolnikov kronično ITP; mediana časa od diagnoze ITP je bila 7,69 leta (razpon: od 0,3 do 52,2 leta) in 27,7 % je imelo opravljeno splenektomijo. Mediana števila trombocitov je bila 15 300/ μ l in skoraj polovica (48 %) manjša od 15 000/ μ l. Štiriindvajset (11,9 %) bolnikov je predhodno prejelo le eno zdravljenje, 178 (88,1 %) bolnikov pa predhodno ≥ 2 zdravljenji. Mediana števila predhodnih zdravljenj, vključno s splenektomijo, je bila 4 (razpon: od 1 do 15). Predhodna zdravljenja ITP so bila različna; najpogosteje so bili to KS (95,5 %), TPO-RA (68,8 %), IVIg ali imunoglobulini anti-D (55,4 %) ter monoklonska protitelesa proti CD20/rituksimab (35,1 %). Poleg tega je izhodiščno 65,8 % bolnikov prejelo tako KS kot TPO-RA. Izhodiščne značilnosti so bile med skupinama na splošno podobne.

Med dvojno slepim obdobjem je bila mediana trajanja izpostavljenosti 98 dni (razpon: od 22 do 182) v skupini z rilzabrutinibom in 84 dni (razpon: od 17 do 173) v skupini s placebom. Kumulativno je izpostavljenost zdravljenju trajala 44,3 udeleženec-let v skupini z rilzabrutinibom in 17,9 udeleženec-let v skupini s placebom. Vsi z rilzabrutinibom zdravljeni bolniki so prejeli 400 mg dvakrat na dan. Poleg tega je 39,8 % bolnikov prejelo rilzabrutinib brez KS ali TPO-RA, 25,6 % je prejelo rilzabrutinib in KS, 18,8 % je prejelo rilzabrutinib in TPO-RA, 15,8 % pa rilzabrutinib ter KS in TPO-RA.

V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja je odziv števila trombocitov ($\geq 50\,000/\mu$ l ali med $30\,000/\mu$ l in $< 50\,000/\mu$ l in podvojitev od izhodišča) doseglo 85 (63,9 %) bolnikov v skupini z rilzabrutinibom in 22 (31,9 %) v skupini s placebom. Med bolniki, ki so se odzvali med dvojno slepim obdobjem, je bila mediana časa do odziva trombocitov 15 dni v skupini z rilzabrutinibom in 50 dni v skupini s placebom. Tisti, ki so dosegli odziv števila trombocitov do 13. tedna, so bili primerni za nadaljevanje dvojno slepega obdobja. Z dvojno slepim obdobjem je zaradi nedoseganja vnaprej določenih meril odziva trombocitov in/ali zaradi pomanjkanja odziva po mnenju raziskovalca prenehalo petinpetdeset (41,4 %) bolnikov v skupini z rilzabrutinibom in 55 (79,7 %) bolnikov v skupini s placebom. Ti posamezniki so bili v analizi primarnega opazovanega dogodka upoštevani kot neuspešno zdravljeni.

V študiji LUNA 3 je bil primarni opazovani dogodek trajen odziv trombocitov. Trajen odziv trombocitov je pomenil doseženo tedensko število trombocitov $\geq 50\,000/\mu$ l vsaj 8 od zadnjih 12 tednov 24-tedenskega dvojno slepega obdobja in brez uporabe rešilnega zdravljenja. Delež bolnikov, ki so dosegli trajen odziv, je bil med dvojno slepim obdobjem značilno večji v skupini z rilzabrutinibom (23,3 %) kot v skupini s placebom (0 %) (za izide študije glejte preglednico 3). Bolniki, ki so sočasno prejeli rilzabrutinib ter KS in/ali TPO-RA, so predstavljali številčno višji odstotek bolnikov s trajnim odzivom trombocitov (27,5 %) kot tisti, ki so prejeli rilzabrutinib v monoterapiji (17 %).

Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali persistentnost odziva trombocitov, začetek pojava kliničnega odziva, uporabo rešilnega zdravljenja ter izid po navedbi bolnikov v zvezi s krvavitvami (za izide študije glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Izidi študije LUNA 3 med 24-tedenskim dvojno slepim obdobjem – odrasla populacija ZNZ (z-namenom-zdravljenja)

Izidi študije	Statistika	Rilzabrutinib 400 mg dvakrat dnevno (N = 133)	Placebo (N = 69)
Trajen odziv trombocitov¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % IZ	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Razlika tveganj (95 % IZ) v primerjavi s placebom	23,1 (15,95; 30,31)	
	Vrednost p < 0,0001		
Število tednov z odzivom trombocitov			

$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ali med $30\,000/\mu\text{l}$ in $< 50\,000/\mu\text{l}^2$	Povprečje po mNK ⁴ (SN)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Povprečna razlika po mNK (SN) v primerjavi s placebom	6,46 (0,782)	
	95 % IZ	4,923; 7,990	
	Vrednost p < 0,0001		
$\geq 30\,000/\mu\text{l}^3$	Povprečje po mNK (SN)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Povprečna razlika po mNK (SN) v primerjavi s placebom	6,31 (0,776)	
	95 % IZ	4,787; 7,831	
	Vrednost p < 0,0001		
Čas do prvega odziva trombocitov²	Mediana števila dni do prvega odziva trombocitov (95 % IZ)	36 (22, 44)	ND ⁵
	Razmerje ogroženosti (95 % IZ) v primerjavi s placebom	3,10 (1,948; 4,934)	
	Vrednost p < 0,0001		
Potreba po rešilnem zdravljenju	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Mediana števila dni do prve uporabe rešilnega zdravljenja (95 % IZ)	ND ⁵	56 (36, ND ⁵)
	Razmerje ogroženosti (95 % IZ) v primerjavi s placebom	0,48 (0,309; 0,733)	
	Vrednost p = 0,0007		
Sprememba ocene IBLS⁶ od izhodišča po 25 tednih	Povprečje po mNK (SN)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Povprečna razlika po mNK (SN) v primerjavi s placebom	-0,087 (0,0251)	
	95 % IZ	-0,1358; -0,0373	
	Vrednost p = 0,0006		

¹ Opredeljeno kot delež udeležencev, ki so dosegli število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ $\geq$ dve tretjini od vsaj 8 nemanjkajočih tedensko načrtovanih meritev števila trombocitov v zadnjih 12 tednih 24-tedenskega slepljenega obdobja zdravljenja in brez rešilnega zdravljenja, pod pogojem, da sta bili vsaj 2 nemanjkajoči tedensko načrtovani meritvi števila trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ v zadnjih 6 tednih 24-tedenskega slepljenega obdobja zdravljenja.

² Število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ali med $30\,000/\mu\text{l}$ in $< 50\,000/\mu\text{l}$ in vsaj podvojitev od izhodišča brez reševalnega zdravljenja.

³ Število trombocitov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ in vsaj podvojitev od izhodišča brez reševalnega zdravljenja.

⁴ mNK = metoda najmanjših kvadratov

⁵ ND = ni doseženo

⁶ Lestvica IBLS (ITP Bleeding Scale) je vprašalnik za ocenjevanje krvavitev; ocena sega od 0 do 2, višja ocena pa pomeni večjo prisotnost izrazitih krvavitev (povprečje po anatomskih mestih).

Po dvojno slepem obdobju je 180 bolnikov vstopilo v odprto obdobje (115 bolnikov iz skupine z rilzabrutinibom in 65 iz skupine s placebom med dvojno slepim obdobjem), s kumulativnim trajanjem izpostavljenosti zdravljenju 75,6 udeleženec-let. Od teh 180 bolnikov je 115 bolnikov dokončalo 28-tedensko odprto obdobje.

Med odprtim obdobjem je 14/65 (21,5 %) bolnikov iz skupine s placebom doseglo trajen odziv po izpostavljenosti rilzabrutinibu in 10/84 (11,9 %) bolnikov v skupini z rilzabrutinibom je doseglo trajen odziv, čeprav med dvojno slepim obdobjem niso dosegli trajnega odziva.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z rilzabrutinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri ITP (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V populaciji ITP sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja ocenjena povprečna $C_{\max}$ (% KV) 150 ng/ml (56 %) in AUC_{24h} (% KV) 1540 ng.h/ml (57,5 %). Akumulacija, izražena kot večkratnik spremembe največje mediane koncentracije, je bila po uporabi 400 mg dvakrat dnevno 1,3-kratna. Izpostavljenost rilzabrutinibu se v razponu odmerkov od 300 mg do 600 mg povečuje približno sorazmerno odmerku.

Absorpcija

Absolutna peroralna biološka uporabnost rilzabrutiniba je bila 4,73 %. Mediana časa do največje koncentracije rilzabrutiniba v plazmi ($T_{\max}$) je bila od 0,5 do 2,5 ure.

Vpliv hrane

Po uporabi ene same 400-mg tablete z zelo mastnim, visoko kaloričnim obrokom v primerjavi z uporabo na tešče niso opazali klinično pomembnih razlik v AUC ali $C_{\max}$ rilzabrutiniba. $T_{\max}$ se je podaljšal za 1,5 ure.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) po intravenski uporabi je 149 litrov. *In vitro* je vezava rilzabrutiniba na plazemske beljakovine 97,5 %, v glavnem z vezavo na serumski albumin, in razmerje med krvjo in plazmo je 0,786.

Presnova

Rilzabrutinib se pretežno presnovi z encimi CYP3A.

Odstranjevanje/izločanje

Rilzabrutinib se je hitro odstranil iz plazme in $t_{1/2}$ je bil približno 3 do 4 ure.

Po uporabi enega 400-mg odmerka s ¹⁴C označenega rilzabrutiniba se je radioaktivnost v glavnem izločila v blatu (~86 %), v manjši meri pa v urinu (~5 %) in žolču (~6 %). Približno 0,03 % rilzabrutiniba se nespremenjenega izloči v urinu.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize spol, telesna masa (v razponu od 36 do 140 kg), rasa/etnična pripadnost in starost (v razponu od 12 do 80 let) ne vplivajo pomembno na farmakokinetiko rilzabrutiniba. Farmakokinetika rilzabrutiniba v kitajski in japonski populaciji je podobna kot v populaciji belcev.

Okvara jeter

Pri blagi okvari jeter (razreda A po Child-Pughu) se je izpostavljenost rilzabrutinibu povečala za približno 1,5-krat, pri zmerni okvari jeter (razreda B po Child-Pughu) pa za približno 4,5-krat. Rilzabrutiniba niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu).

Okvara ledvic

V kliničnih preskušanjih rilzabrutiniba so sodelovali bolniki z blago (60-90 ml/min) ali zmerno (30-60 ml/min) okvaro ledvic. Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da blaga ali zmerna okvara ledvic ne vpliva na izpostavljenost rilzabrutinibu.

Inhibicija prenašalcev

In vitro je bil rilzabrutinib substrat P-gp in v manjši meri morda tudi substrat BCRP. Rilzabrutinib ni bil substrat OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ali BSEP. Rilzabrutinib je *in vitro* pokazal potencial za zaviranje P-gp, OATP1B1, OATP1B3 in BSEP. Toda PBPK simulacije kažejo, da rilzabrutinib ne vpliva pomembno na substrate P-gp, BCRP, OATP1B1 in OATP1B3 (glejte poglavje 4.5).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Plazemska izpostavljenost in zasedenost BTK

Zaradi počasne disociacije rilzabrutiniba z BTK je njegova sistemska izpostavljenost kratkotrajna, delovanje na tarčo pa dolgotrajno. Pri zdravih udeležencih so ob uporabi terapevtskih odmerkov med 24-urnim obdobjem opazili trajno zasedenost BTK v perifernih mononuklearnih krvnih celicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

V 6-mesečni toksikološki študiji ponavljajočih se odmerkov na podganah so bili kot tarčni organi ugotovljeni požiralnik (krvavitev), dvanajstnik (krvavitev), želodec (krvavitev), možgani (vnetje; nevtrofilno vnetje), maternica (razširjena, piometra), maternični vrat (razširjena maternica), nožnica (razširjena maternica) in jajčniki (razširjena maternica). Raven, pri kateri ni bilo opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no-observed-adverse-effect-level), je bila 150 mg/kg/dan (4,5-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) pri samcih in 50 mg/kg/dan (3,7-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) pri samicah. Na koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja niso ugotovili nobenih z rilzabrutinibom povezanih sprememb, razen v možganih. Znakov nevrodegeneracije ali celičnih sprememb v možganih niso opazili.

V 9-mesečni študiji ponavljajočih se odmerkov na psih so bili kot tarčni organi ugotovljeni želodec (povečano število intraepitelijskih limfocitov z atrofijo sluznice) in jetra (pigment v Kupfferjevih celicah, hipertrofija Kupfferjevih celic in zvišanje ALT in AST). NOAEL je bila v tej študiji ocenjena na 30 mg/kg/dan (0,4- do 0,5-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC). Na koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja so spremembe v jetrih in želodcu izginile, razen pigmenta v Kupfferjevih celicah.

Karcinogenost/genotoksičnost

Rilzabrutinib *in vitro* ni bil mutagen v preskusu reverzne bakterijske mutageneze (Ames), *in vitro* ni bil klastogen v preskusu kromosomskih aberacij perifernih limfocitov, niti ni bil *in vivo* klastogen v mikrojedrnem preskusu v kostnem mozgu pri podganah.

Rilzabrutinib v 6-mesečni študiji na transgenskih miših ni bil karcinogen.

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah so pri podganih samcih opažali z rilzabrutinibom povezane ščitnične adenome in karcinome pri 100 mg/kg/dan (2,4-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC). Kot nekarcinogen je bil ocenjen odmerek 30 mg/kg/dan (0,64-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) pri samcih in 5 mg/kg/dan (0,13-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) pri samicah. Transkriptomska analiza nakazuje, da tumorji ščitnice pri podganah izvirajo iz motnje vzdrževanja ščitničnih hormonov, ki jo povzroča rilzabrutinib. Ugotovljeno je bilo, da je ta negenotoksičen učinek specifičen za podgane in da njegov mehanizem ni pomemben za ljudi, zato je možnost nastanka tumorjev ščitnice pri ljudeh ocenjena kot nizka. V tej študiji so pri mezenteričnih bezgavkah opazili neneoplastično eritrocitozo.

Razvojna in reprodukcijska toksičnost

V kombinirani študiji plodnosti podganih samcev in samic niso opazili nobenega vpliva rilzabrutiniba na reprodukcijske parametre. NOAEL za plodnost, reprodukcijsko sposobnost in zgodnji embrionalni razvoj je bila ocenjena na 300 mg/kg/dan (HED 48 mg/kg/dan), kar je bil največji ovrednoteni odmerek.

V definitivnih študijah embrio-fetalne toksičnosti pri podganah in kuncih niso opazili z rilzabrutinibom povezanih učinkov na razvoj ploda niti zunanjih, visceralnih ali skeletnih malformacij ploda. NOAEL za embrio-fetalni razvoj je bila pri podganah 300 mg/kg/dan in pri kuncih 100 mg/kg/dan, kar sta bila najvišja ocenjena odmerka. Razmerje izpostavljenosti (AUC) pri embrio-fetalni NOAEL v primerjavi s klinično izpostavljenostjo človeka pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno je bilo pri podganah 11,1-kratno in pri kuncih 4,5-kratno. Pri istih najvišjih odmerkih so bile opazovane skeletne spremembe neznane pomembnosti. Spremembe so vključevale spremembo števila prsnih in ledvenih vretenc (podgane in kunci) ter povečanje pojavnosti dodatnih parov reber (podgane). Takšnih sprememb ni bilo opaziti pri odmerkih 150 mg/kg/dan (kar je 11,9-kratna klinična izpostavljenost pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno) pri podganah in 30 mg/kg/dan (kar je 0,24-kratna klinična izpostavljenost pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno) pri kuncih. V eksplorativni embrio-fetalni študiji za ugotavljanje razpona odmerkov pri podganah so pri odmerku 500 mg/kg/dan (21,8-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) opažali večje poimplantacijske izgube, večjo pojavnost zgodnjih resorpcij in zmanjšano telesno maso plodov. Pri odmerku 500 mg/kg/dan so pri plodu opažali zunanje, visceralne in skeletne spremembe. Pri odmerku ≤ 150 mg/kg/dan (10-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) nepravilnosti niso opazili. V eksplorativni embrio-fetalni študiji za ugotavljanje razpona odmerkov pri kuncih so pri odmerku 150 mg/kg/dan (5,6-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC) opažali rahlo večjo pojavnost zgodnjih resorpcij. Visceralne spremembe pri plodu so opažali pri 150 mg/kg/dan (5,6-kratna meja izpostavljenosti glede na AUC).

V študiji pred-/postnatalne razvojne toksičnosti za proučevanje učinkov peroralnega rilzabrutiniba je bila NOAEL za sistemsko toksičnost pri samicah-materah (F0) ocenjena na 50 mg/kg/dan (HED 8,1 mg/kg/dan). NOAEL za F1 neonatalno/razvojno toksičnost je bila ocenjena na 150 mg/kg/dan (HED 24,2 mg/kg/dan) in NOAEL za F1 starševsko sistemsko toksičnost, F1 reprodukcijsko toksičnost in F2 embriotoksičnost so bile ocenjene na 300 mg/kg/dan (HED 48 mg/kg/dan).

Druge študije toksičnosti

V testu fototoksičnosti s privzemom nevtralne rdeče v 3T3 *in vitro* rilzabrutinib ni pokazal fototoksičnega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E 460(i))
Krospovidon (tip A) (E 1202)

Natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Titanov dioksid (E 171)
Smukec(E 553b)
Sončno rumeno FCF (E 110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz belega, motnega polivinilklorida (PVC)/poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) in aluminija v kartonski zgibanki s simboloma sonca/lune, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj:

En pretisni omot v zgibanki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Eno pakiranje vsebuje:

- 28 filmsko obloženih tablet
- 56 filmsko obloženih tablet (2 zgibanki s pretisnim omotom po 28)
- 196 filmsko obloženih tablet (7 zgibank s pretisnim omotom po 28).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1974/001

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo WAYRILZ trži, vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo WAYRILZ, dostop do/prejmejo naslednja izobraževalna gradiva:

- Kartica za bolnika (vključena v vsako pakiranje, skupaj z navodilom za uporabo)

1. Izobraževalno gradivo za bolnika:

1.1 Kartica za bolnika:

Kartica za bolnika je usklajena z označevanjem zdravila in vključuje naslednje ključne elemente:

- Rilzabrutiniba ne smejo uporabljati nosečnice.
- Besedilo, ki opisuje, kako zmanjšati potencialno tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo, temelji na naslednjem:
 - o Pred začetkom zdravljenja z rilzabrutinibom je treba opraviti test nosečnosti.
 - o Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem z rilzabrutinibom in do najmanj 1 meseca po zadnjem odmerku.
 - o Rilzabrutinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Zato je treba uporabljati nehormonsko kontracepcijsko metodo ali pa mora njihov partner uporabljati pregradno metodo.
 - o Če med zdravljenjem z rilzabrutinibom zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki predpisuje rilzabrutinib.
- Ženske v rodni dobi naj se ob jemanju rilzabrutiniba s svojim zdravnikom posvetujejo o kontracepciji.
- Bolniku naročite, naj za dodatne informacije o varnosti rilzabrutiniba prebere navodilo za uporabo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

WAYRILZ 400 mg filmsko obložene tablete
rilzabrutinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg rilzabrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E 110).

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

WAYRILZ 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ZGIBANKA (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

WAYRILZ 400 mg filmsko obložene tablete
rilzabrutinib

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg rilzabrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E 110).

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

1. Pritisnite in držite tukaj
2. Izvlecite pretisni omot

Navodila za odpiranje:

[Slika za navodila za odpiranje]

Pritisnite in držite gumb (1), medtem ko izvlečete pretisni omot (2).

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

WAYRILZ 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

WAYRILZ 400 mg filmsko obložene tablete
rilzabrutinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zaužijte eno tableto dvakrat na dan.

Dan

Pon

Tor

Sre

Čet

Pet

Sob

Ned

Simbol sonce/luna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kartica za bolnika

Pomembne varnostne informacije za ženske, ki jemljejo zdravilo WAYRILZ (rilzabrutinib)

Ime lečečega zdravnika: _____

Telefonska številka lečečega zdravnika: _____

Nosečnost

- Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Če med zdravljenjem z rilzabrutinibom zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Preden začnete jemati to zdravilo je treba opraviti test nosečnosti.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija

- Ni znano, ali rilzabrutinib vpliva na učinkovitost hormonskih kontraceptivov.
- Med jemanjem tega zdravila in en mesec po končanem jemanju morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, da se izognete nosečnosti med zdravljenjem s tem zdravilom.
- Obvestite zdravnika, če jemljete hormonske kontraceptive.

Za dodatne informacije o varnosti rilzabrutiniba glejte navodilo za uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

WAYRILZ 400 mg filmsko obložene tablete rilzabrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo WAYRILZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo WAYRILZ
3. Kako jemati zdravilo WAYRILZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila WAYRILZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo WAYRILZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo WAYRILZ vsebuje učinkovino rilzabrutinib. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Brutonove tirozin-kinaze.

Zdravilo WAYRILZ uporabljamo za zdravljenje odraslih z imunsko trombocitopenijo (ITP), če pred tem uporabljana zdravila za ITP niso bila dovolj učinkovita. ITP je avtoimunska bolezen, pri kateri telesni imunski sistem napada in uničuje trombocite v krvi, povzroča utrujenost in poveča tveganje za krvavitve. Trombociti so potrebni za nastajanje krvnih strdkov in ustavljanje krvavitve.

Učinkovina v zdravilu WAYRILZ, rilzabrutinib, deluje tako, da zavre Brutonovo tirozin-kinazo, beljakovino v telesu, ki igra vlogo v imunskem sistemu (obrambnem sistemu telesa). Z zaviranjem te beljakovine lahko zdravilo WAYRILZ zmanjša uničevanje trombocitov v krvi in pomaga povečati število zdravih trombocitov v telesu. Tako pripomore k zmanjšanju tveganja za krvavitve.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo WAYRILZ

Ne jemljite zdravila WAYRILZ

- če ste alergični na rilzabrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate okužbo ali če se pri vas pogosto pojavljajo okužbe.
- imate težave z jetri.

- imate bolezen srca, znano kot sindrom prirojenega kratkega intervala QT ali imate ta sindrom v družini. Jemanje rilzabrutiniba lahko to stanje poslabša.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost tega zdravila v tej starostni skupini nista znani.

Druga zdravila in zdravilo WAYRILZ

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še posebej če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, vendar ni omejeno le na ta zdravila. Rilzabrutinib namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje rilzabrutiniba.

- Zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo rilzabrutiniba v krvi in s tem okrepijo neželene učinke
 - ritonavir, itakonazol in flukonazol (uporabljajo se za zdravljenje virusnih in glivičnih okužb)
 - klaritromicin in eritromicin (uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb)
 - verapamil in diltiazem (uporabljata se za zdravljenje visokega krvnega tlaka)
- Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo rilzabrutiniba v krvi in s tem zmanjšajo učinkovitost
 - rifampicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb)
 - karbamazepin in fenitoin (ki sta antikonvulziva in stabilizator razpoloženja)
 - zaviralci protonske črpalke, kot so omeprazol, esomeprazol, lansoprazol in pantoprazol (uporabljajo se za zdravljenje refluksa kisline ali zgage)
 - Če je potrebno zdravljenje z zdravilom za zmanjšanje izločanja želodčne kisline, razmislite o uporabi zaviralca H₂, kot sta famotidin in cimetidin, ali antacidov (za zdravljenje refluksa kisline). Rilzabrutinib vzemite vsaj 2 uri pred jemanjem teh zdravil.
- Zdravila, katerih koncentracija se lahko poveča zaradi rilzabrutiniba in s tem se lahko okrepijo njihovi neželeni učinki. Pri jemanju teh zdravil skupaj z rilzabrutinibom je potrebna previdnost.
 - midazolam (uporablja se za zdravljenje napadov (epileptičnih napadov) ali epilepsije)
 - ciklosporin in takrolimus (uporabljata se za zmanjševanje imunskih reakcij in preprečevanje zavrnitve organa)
 - digoksin (uporablja se za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma ali motenj)
- Zdravila, ki so lahko manj učinkovita, če se jemljejo skupaj z rilzabrutinibom
 - hormonski kontraceptivi. Ni znano, ali rilzabrutinib vpliva na učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Razmisliti je treba o alternativnih ali dodatnih oblikah kontracepcije.

Zdravilo WAYRILZ skupaj s hrano

Ne jemljite tega zdravila skupaj z grenivkami, zvezdastim sadežem (karambolo) in izdelki, ki vsebujejo to sadje, ter s seviljskimi pomarančami (grenkimi pomarančami). Lahko namreč povečajo količino tega zdravila v krvi.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o varnosti tega zdravila pri ljudeh med nosečnostjo ni. Preden začnete jemati to zdravilo je treba opraviti test nosečnosti. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah, ki lahko imajo otroke in ne uporabljajo kontracepcije. Če med zdravljenjem z rilzabrutinibom zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Ni znano, ali rilzabrutinib vpliva na učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med jemanjem tega zdravila in en mesec po končanem jemanju morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, da se

izognete nosečnosti med zdravljenjem s tem zdravilom. Obvestite zdravnika, če jemljete hormonske kontraceptive.

Dojenje

Ni znano ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojit, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se morata odločiti, ali boste dojili ali boste jemali to zdravilo ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi tega zdravila za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če po jemanju tega zdravila občutite omotico, se izognite upravljanju vozil ali strojev.

Zdravilo WAYRILZ vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo WAYRILZ vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110)

Sončno rumeno FCF je barvilo, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo WAYRILZ

Pri jemanju zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni odmerek je 400 mg dvakrat dnevno (ena 400-mg tableta dvakrat na dan).

Ne spreminjajte odmerka zdravila in zdravila ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči zdravnik ali farmacevt.

Jemanje tega zdravila

- To zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje. Če med zdravljenjem pride do driske, navzee ali bolečine v predelu želodca (trebuha), lahko jemanje zdravila skupaj s hrano zmanjša te neželene učinke.
- Tablete vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode. Tablet ne režite, drobite ali žvečite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila WAYRILZ, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pojavijo se vam lahko neželeni učinki (glejte poglavje 4).

Če ste pozabili vzeti zdravilo WAYRILZ

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite, takoj ko se spomnite isti dan, nato naslednji dan nadaljujte jemanje po običajnem urniku.
- Med nadomeščenim izpuščenim odmerkom in naslednjim rednim odmerkom morata miniti vsaj 2 uri.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste negotovi, se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro posvetujte, kdaj vzeti naslednji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo WAYRILZ

Ne nehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki – občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- COVID-19. Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico, kašelj, težko dihanje, bolečino v grlu ali na novo izgubo okusa ali vonja.
- okužba pljuč (pljučnica). Simptomi vključujejo kratko sapo, bolečino v prsnem košu in kašelj z obarvano sluzjo.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pogosto mehko blato (driska)
- okužbe nosu in žrela (nazofaringitis)
- slabost v želodcu (navzea)
- glavobol
- bolečina v trebuhu
- COVID-19
- bolečina v sklepih (artralgija)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba pljuč (pljučnica)
- omotica
- bruhanje
- prebavne motnje (dispepsija)
- kašelj
- izpuščaj na koži

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila WAYRILZ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in zgibanki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo WAYRILZ

Učinkovina je rilzabrutinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg rilzabrutiniba.

Druge sestavine zdravila so:

- Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E 460(i)), krospovidon (tip A) (E 1202), natrijev stearilfumarat.
- Obloga tablete: polivinilalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), titanov dioksid (E 171), smukec (E 553b), sončno rumeno FCF (E 110) (glejte poglavje 2 Zdravilo WAYRILZ vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110)).

Izgled zdravila WAYRILZ in vsebina pakiranja

Zdravilo WAYRILZ je filmsko obložena tableta oranžne barve in kapsulaste oblike, velika 16,6 x 8,1 mm, z vtisnjeno oznako "P" na eni strani in "400" na drugi stani.

Zdravilo WAYRILZ je na voljo v pretisnem omotu, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v kartonski zgibanki. Na vsakem pretisnem omotu sta simbola sonca/lune kot pomoč, da odmere vzamete ob pravem času – sonce za jutranji odmerek in luna za večerni odmerek. Tako pri oznaki s soncem kot pri oznaki z luno je isto zdravilo.

Ena škatla vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 1 zgibanki, 56 filmsko obloženih tablet v 2 zgibankah ali 196 filmsko obloženih tablet v 7 zgibankah.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.