

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

WAYRILZ 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de rilzabrutinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 0,8 mg de jaune orangé FCF (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé orange, en forme de gélule de 16,6 × 8,1 mm, gravé "P" sur une face et "400" sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

WAYRILZ est indiqué dans le traitement de la thrombopénie immunologique (TPI) chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et poursuivi sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

La dose recommandée de rilzabrutinib est de 400 mg deux fois par jour.

Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des agents réduisant l'acidité gastrique

Les recommandations d'utilisation avec les inhibiteurs ou inducteurs de l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et les agents réduisant l'acidité gastriques sont présentées dans le Tableau 1 (voir rubrique 4.5).

Tableau 1: Utilisation avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A et les agents réduisant l'acidité gastrique

	Médicament co-administré	Utilisation recommandée
Inhibiteurs du CYP3A	Inhibiteur puissant et modéré du CYP3A	Eviter l'administration concomitante de rilzabrutinib avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A. En cas d'utilisation à court terme de ces inhibiteurs (tels que les anti-infectieux pendant une durée allant jusqu'à sept jours), interrompre le rilzabrutinib.
		Eviter l'administration concomitante de rilzabrutinib avec le pamplemousse, la carambole, les produits contenant ces fruits ainsi qu'avec l'orange amère (orange de Séville), car ce sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A.
	Inhibiteur faible du CYP3A	Aucun ajustement de dose.
Inducteurs du CYP3A	Inducteurs puissants et modérés du CYP3A	Eviter l'administration concomitante de rilzabrutinib avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A.
	Inducteur faible du CYP3A	Aucun ajustement de dose.
Agents réduisant l'acidité gastrique	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Eviter l'administration concomitante de rilzabrutinib avec des IPP.
	Antagonistes des récepteurs H2 ou antiacides	Si un traitement par un agent réduisant l'acidité gastrique est nécessaire, envisager l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs H2 (anti-H2) ou d'un antiacide. Prendre rilzabrutinib au moins 2 heures avant l'anti-H2 ou l'antiacide.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de rilzabrutinib, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible le même jour avec un retour au schéma habituel le jour suivant. La dose oubliée et la dose suivante programmée doivent être prises à plus de 2 heures d'intervalle. Aucun comprimé supplémentaire ne doit être pris pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du traitement

Le traitement par rilzabrutinib doit être interrompu au bout de 12 semaines si la numération plaquettaire n'atteint pas un niveau suffisant pour éviter des saignements cliniquement importants.

Populations spécifiques

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Rilzabrutinib n'a pas été étudié dans les essais cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Rilzabrutinib n'a pas été étudié dans les essais cliniques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh), rilzabrutinib ne doit pas être administré (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du rilzabrutinib chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de TPI n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Rilzabrutinib est administré par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris approximativement à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux, la prise de rilzabrutinib avec de la nourriture peut améliorer la tolérance. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avaler les comprimés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés afin de garantir que la dose entière soit administrée correctement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves

Des infections graves (y compris bactériennes, virales ou fongiques) ont été rapportées au cours des études cliniques (voir rubrique 4.8). Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes d'infection et traiter de manière appropriée.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par rilzabrutinib (voir rubrique 4.6). L'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh), rilzabrutinib ne doit pas être administré (voir rubrique 5.2). La bilirubine et les transaminases doivent être évaluées avant l'instauration du traitement et selon la situation clinique pendant le traitement par rilzabrutinib. Chez les patients qui développent des anomalies des tests hépatiques après l'administration de rilzabrutinib, poursuivre la surveillance des anomalies des tests hépatiques ainsi que des signes et symptômes cliniques selon la situation clinique.

Raccourcissement de l'intervalle QT

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients atteints de TPI, aucune modification cliniquement significative de l'intervalle QTc n'a été observée. Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT, rilzabrutinib a induit un raccourcissement de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1). Bien que le mécanisme sous-jacent et la pertinence en termes de sécurité de cette observation ne soient pas établis, les cliniciens doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent rilzabrutinib à des patients à risque de raccourcir davantage leur intervalle QTc (par exemple, syndrome de QT court congénital ou patients ayant des antécédents familiaux de ce type de syndrome).

Excipients

Jaune orangé FCF

Ce médicament contient un agent colorant azoïque jaune orangé FCF (E 110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rilzabrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A.

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de rilzabrutinib

L'administration concomitante de rilzabrutinib avec un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques de rilzabrutinib. Une augmentation des concentrations de rilzabrutinib peut augmenter le risque d'effets indésirables liés au rilzabrutinib.

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A (ritonavir) a multiplié par environ 5 la C_{max} du rilzabrutinib et par 8 l'ASC chez des sujets sains.

Eviter l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A (tels que ritonavir, clarithromycine, itraconazole, érythromycine, fluconazole, vérapamil, diltiazem) avec rilzabrutinib. Si ces inhibiteurs sont utilisés à court terme (tels que les anti-infectieux pendant 7 jours ou moins), interrompre le traitement par rilzabrutinib (voir rubrique 4.2).

Eviter l'administration concomitante de pamplemousse, de carambole et de produits contenant ces fruits et d'oranges amères (oranges de Séville) avec rilzabrutinib, car ce sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A.

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp)

Après l'administration concomitante de rilzabrutinib avec un puissant inhibiteur de la P-gp (quinidine), une augmentation modérée de l'exposition au rilzabrutinib, considérée comme non cliniquement significative, a été observée pour l'ASC, de 12,7 % par rapport au rilzabrutinib seul.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de rilzabrutinib

L'administration concomitante de rilzabrutinib avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A diminue les concentrations plasmatiques de rilzabrutinib. L'administration concomitante avec un IPP diminue les concentrations plasmatiques de rilzabrutinib. Une diminution des concentrations plasmatiques de rilzabrutinib peut réduire l'efficacité du rilzabrutinib.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante avec un puissant inducteur du CYP3A (rifampicine) a diminué la C_{max} et l'ASC du rilzabrutinib d'environ 80 % chez les sujets sains.

Eviter l'administration concomitante de rilzabrutinib et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (par exemple carbamazépine, rifampicine, phénytoïne) (voir rubrique 4.2).

Agents réduisant l'acidité gastrique

La solubilité du rilzabrutinib diminue avec l'augmentation du pH. L'administration concomitante avec un IPP (ésoméprazole) a diminué l'ASC du rilzabrutinib de 51 % chez les sujets sains.

L'administration concomitante de rilzabrutinib et d'un antagoniste des récepteurs H2 (famotidine) a réduit l'ASC du rilzabrutinib d'environ 36 % et aucune modification significative de l'exposition au rilzabrutinib n'a été observée lorsque le rilzabrutinib était administré au moins 2 heures avant la famotidine.

Eviter l'administration concomitante de rilzabrutinib et d'IPP. Si un traitement par un agent réduisant l'acidité gastrique est nécessaire, un traitement par antagoniste des récepteurs H2 peut être envisagé. Le rilzabrutinib doit être administré au moins 2 heures avant de prendre un antagoniste des récepteurs H2 (voir rubrique 4.2). L'effet de l'augmentation du pH gastrique par les antiacides sur la pharmacocinétique du rilzabrutinib n'a pas été étudié et pourrait être similaire à celui observé avec la famotidine (antagoniste des récepteurs H2). Il est donc recommandé de prendre le rilzabrutinib au moins 2 heures avant l'antiacide.

Agents pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques modifiées par le rilzabrutinib

Substrats du CYP3A

Rilzabrutinib est à la fois un inhibiteur et un inducteur *in vitro* de l'enzyme CYP3A4.

L'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg de rilzabrutinib avec un substrat du CYP3A (midazolam) a multiplié par 1,7 l'exposition au substrat chez les sujets sains. Lorsque le midazolam a été administré 2 heures après la dose de rilzabrutinib, l'exposition au midazolam a augmenté d'environ 2,2 fois. L'effet d'un schéma posologique à doses multiples de rilzabrutinib sur l'activité du CYP3A4 n'a pas été évalué dans les essais cliniques. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de rilzabrutinib avec des substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, la ciclosporine).

Substrats des transporteurs

Rilzabrutinib a montré un potentiel d'inhibition des transporteurs de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B3 *in vitro*. Il existe un risque possible d'interactions médicamenteuses, par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de rilzabrutinib avec des substrats sensibles à la P-gp, à la BCRP ou à l'OATP1B3 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, digoxine, ciclosporine, tacrolimus) (voir rubrique 5.2).

Contraceptifs hormonaux

L'effet du rilzabrutinib sur les concentrations plasmatiques des contraceptifs hormonaux est inconnu. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception alternative non-hormonale ou une méthode supplémentaire hautement efficace pendant le traitement et durant au moins 1 mois après l'arrêt du rilzabrutinib (voir rubrique 4.6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par rilzabrutinib et pendant le mois suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5 concernant l'interaction potentielle avec les contraceptifs hormonaux). L'absence de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifiée avant l'instauration du traitement.

Grossesse

Rilzabrutinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. D'après les études non cliniques disponibles chez l'animal, il peut exister un risque pour le fœtus (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du rilzabrutinib chez la femme enceinte.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence de rilzabrutinib ou de ses métabolites dans le lait maternel, ni sur ses effets sur la production de lait ou sur l'enfant allaité. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la sécurité d'emploi du rilzabrutinib pendant l'allaitement. Le rilzabrutinib ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels, y compris pour l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du rilzabrutinib sur la fertilité humaine. Les effets du rilzabrutinib sur la fertilité des mâles et des femelles ont été étudiés chez le rat à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour [Dose Equivalente Humaine (DEH) 48 mg/kg/jour]. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rilzabrutinib peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des vertiges légers ont été rapportés chez certains patients prenant du rilzabrutinib et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient diarrhée (34,5 %), nausée (25,4 %), céphalée (18,3 %), douleur abdominale (15,8 %), COVID-19 (15,5 %), rhinopharyngite (11,6 %) et arthralgie (11,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du rilzabrutinib, survenus chacun chez 2 patients (0,7 %), étaient diarrhée, nausée, céphalée et pneumonie.

Tableau des effets indésirables

Sauf indication contraire, les fréquences suivantes des effets indésirables sont basées sur les 284 patients atteints de TPI exposés au rilzabrutinib dans les essais cliniques de phase 1/2 et de phase 3 (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition était de 6,6 mois (intervalle : < 1 mois à 70,8 mois).

Les effets indésirables sont organisés en fonction de la classe de systèmes d'organes (SOC) principale pour chaque terme privilégié de MedDRA. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence au sein de chaque SOC et présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence (Tous grades)
Infections et infestations	COVID-19	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Pneumonie*	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales (GI)	Diarrhée	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Douleurs abdominales	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent

* Due à une aspergillose dans 2 cas

Description de certains effets indésirables

Infections

Parmi les patients exposés au rilzabrutinib, les effets indésirables infectieux les plus fréquents ont été la COVID-19 (15,5 %) et la rhinopharyngite (11,6 %). La majorité des infections étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolues en 8 jours. Pour les patients ayant présenté un effet indésirable d'infection, le délai médian d'apparition était de 2,9 mois (intervalle : 1 jour ; 41,7 mois). Dans la période en double aveugle de l'étude LUNA-3, des événements de grade 2 ou plus sont survenus respectivement chez 17,3% et 14,5% des patients du groupe rilzabrutinib et du groupe placebo. Des événements de grade 3 ou plus sont survenus chez 3,8% des patients dans le groupe rilzabrutinib et chez aucun dans le groupe placebo. Dans la période en double aveugle de l'étude LUNA-3, des effets indésirables graves de grade 3 ou supérieur liés à une infection sont survenus chez 2 (1,5 %) patients du groupe rilzabrutinib, dont un cas fatal de pneumonie due à une aspergillose et à la COVID-19, et chez aucun patient du groupe placebo.

Evénements gastro-intestinaux

Parmi les patients exposés au rilzabrutinib, les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents étaient : diarrhée (34,5%), nausées (25,4%) et douleurs abdominales (15,8%). La majorité des événements gastro-intestinaux étaient de grade 1 et se sont résolus avec une durée médiane de 19 jours pour les nausées, 12 jours pour les douleurs abdominales, et d'environ 7 jours pour les diarrhées. Pour les patients ayant présenté un effet indésirable gastro-intestinal, le délai médian d'apparition des troubles gastro-intestinaux était de 4 jours (intervalle : 1 jour ; 12,7 mois).

Rash

Parmi les patients exposés au rilzabrutinib, les rash (incluant rash maculo-papuleux, rash papuleux, rash érythémateux, rash prurigineux, érythème, érythème noueux, urticaire) étaient tous non graves. Tous étaient de grade 1 ou 2. Pour les patients ayant présenté un effet indésirable de type rash, le délai médian d'apparition était de 3,4 mois (intervalle : 6 jours ; 57,7 mois).

Autres populations particulières

Sujets âgés

Parmi les patients exposés au rilzabrutinib (n = 284), 51 patients (17,9 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Chez ces patients âgés, 2 (3,9 %) ont présenté des effets indésirables graves de pneumonie. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, 3 (1,3 %) patients ont présenté des effets indésirables graves de pneumonie et de COVID-19.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par rilzabrutinib. En cas de surdosage, surveiller étroitement le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et d'administrer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribué, code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une molécule de signalisation intracellulaire des lymphocytes B et des cellules de l'immunité innée. Dans les lymphocytes B, la signalisation BTK contribue à leur survie, prolifération et maturation. Dans les cellules de l'immunité innée, BTK intervient dans plusieurs voies inflammatoires, notamment la signalisation des récepteurs Toll-like (TLR), des récepteurs Fc gamma (FcγR) et l'activation de l'inflammasome NLRP3.

Rilzabrutinib est un inhibiteur sélectif, covalent et réversible de la BTK, avec un temps de résidence adapté sur la BTK afin de limiter les effets hors cible. Dans la TPI, rilzabrutinib exerce son effet thérapeutique par une modulation multi-immunitaire en inhibant l'activation des lymphocytes B, l'interruption de la phagocytose médiée par le FcγR et potentiellement l'amélioration de l'inflammation chronique associée à la TPI.

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque

Dans l'étude approfondie du QT ("Thorough QT Study"), l'administration concomitante de 400 mg de rilzabrutinib et d'un inhibiteur du CYP3A (ritonavir) a entraîné une exposition plasmatique 8 fois plus élevée que celle du rilzabrutinib seul. Dans ces conditions, aucun allongement de l'intervalle QTc moyen n'a été observé avec un effet cliniquement significatif. Dans cette même étude, un raccourcissement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration a été observé avec un raccourcissement maximal de -10,2 ms (IC à 90 % : -12,24, -8,16) après la dose suprathérapeutique (association de rilzabrutinib et de ritonavir 100 mg)]. Le raccourcissement était plus faible [-7,3 ms (IC à 90 % : -9,33 ; -5,19)] à la dose de 400 mg de rilzabrutinib deux fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité du rilzabrutinib chez les patients adultes atteints de thrombopénie immunologique (TPI) primaire persistante ou chronique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, comprenant un traitement en aveugle de 24 semaines, suivi d'une période en ouvert de 28 semaines et d'une phase d'extension à long terme, au cours desquelles tous les patients ont reçu du rilzabrutinib (étude LUNA 3). Les patients inclus dans cette étude ne présentaient pas de réponse durable à un traitement par immunoglobuline intraveineuse (IgIV/anti-D) ou corticostéroïdes (CS), ou avaient une intolérance documentée ou une réponse insuffisante à toute ligne de traitement appropriée relevant de la prise en charge standard de la TPI.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir du rilzabrutinib ou un placebo et la randomisation a été stratifiée en fonction des antécédents de splénectomie et de la sévérité de la thrombopénie.

Les traitements concomitants de la TPI [corticostéroïdes oraux et/ou agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (AR-TPO)] étaient autorisés à des doses stables pendant au moins 2 semaines avant le début de l'étude et pendant toute la période en double aveugle. Un traitement de secours était autorisé.

Seuls les patients ayant répondu pendant les 12 premières semaines de la période en double aveugle pouvaient poursuivre le traitement en double aveugle jusqu'à la semaine 24 avant d'entrer dans la période en ouvert. Les patients n'ayant pas répondu pouvaient entrer dans la période en ouvert à la semaine 13 ou arrêter l'étude. Après la fin de la période en ouvert, les patients éligibles pouvaient poursuivre dans la phase d'extension à long terme.

Dans l'étude LUNA 3, 202 patients ont été randomisés et traités, 133 dans le groupe rilzabrutinib et 69 dans le groupe placebo. A l'inclusion, l'âge médian était de 47 ans (intervalle : 18 à 80 ans), 62,9% étaient des femmes, 61,9% étaient caucasiens et 31,7% étaient asiatiques. Parmi les 202 patients, 15,8% (rilzabrutinib) et 21,7% (placebo) étaient âgés de 65 ans et plus et 4,5% (rilzabrutinib) et 4,3% (placebo) étaient âgés de 75 ans et plus.

A l'inclusion, la majorité (92,6%) des patients avaient une TPI chronique, avec un temps médian depuis le diagnostic de TPI de 7,69 ans (intervalle : 0,3 à 52,2 ans), et 27,7% avaient subi une splénectomie. Le taux médian de plaquettes était de 15 300/ μ L, près de la moitié des patients (48%) ayant un taux inférieur à 15 000/ μ L. Vingt-quatre patients (11,9%) avaient reçu un seul traitement antérieur et 178 (88,1%) patients avaient reçu au moins deux traitements antérieurs. Le nombre médian de traitements antérieurs, y compris la splénectomie, était de 4 (intervalle : 1 à 15). Les traitements antérieurs de la TPI étaient variés, les plus fréquents étant les corticostéroïdes (95,5%), les AR-TPO (68,8%), les immunoglobulines IV ou les immunoglobulines anti-D (55,4%) et l'anticorps monoclonal anti-CD20/rituximab (35,1%). De plus, à l'inclusion, 65,8% des patients recevaient à la fois des corticostéroïdes et des AR-TPO. Les caractéristiques initiales étaient généralement similaires entre les deux groupes.

Pendant la période en double aveugle, la durée médiane d'exposition était de 98 jours (intervalle : 22 à 182) et de 84 jours (intervalle : 17 à 173) pour le groupe rilzabrutinib et le groupe placebo, respectivement. La durée cumulée d'exposition au traitement était respectivement de 44,3 années-patients et de 17,9 années-patients dans le groupe rilzabrutinib et le groupe placebo. Tous les patients traités par rilzabrutinib ont reçu une dose de 400 mg deux fois par jour. De plus, 39,8 % des patients ont reçu du rilzabrutinib sans corticostéroïdes ni AR-TPO, 25,6% ont reçu du rilzabrutinib et des corticostéroïdes, 18,8% ont reçu du rilzabrutinib et des AR-TPO, et 15,8% ont reçu du rilzabrutinib en association avec des corticostéroïdes et des AR-TPO.

Au cours des 12 premières semaines de la période en double aveugle, 85 (63,9%) patients et 22 (31,9%) patients du groupe rilzabrutinib et du groupe placebo, respectivement, ont atteint une réponse plaquettaire ($\geq 50\,000/\mu$ L ou entre 30 000/ μ L et $< 50\,000/\mu$ L et doublée par rapport aux valeurs initiales). Parmi les patients ayant répondu pendant la période en double aveugle, le délai médian de réponse plaquettaire était respectivement de 15 jours et de 50 jours pour le groupe rilzabrutinib et le

groupe placebo. Les patients ayant obtenu une réponse plaquettaire à la semaine 13 étaient éligibles pour poursuivre la période en double aveugle. Cinquante-cinq patients (41,4 %) dans le groupe rilzabrutinib et 55 patients (79,7 %) dans le groupe placebo ont interrompu la période en double aveugle en raison de l'absence de réponse plaquettaire selon les critères prédéfinis et/ou selon l'évaluation du médecin investigateur. Ces patients ont été considérés comme échec de traitement dans l'analyse du critère d'évaluation principal.

Dans l'étude LUNA 3, le critère principal était la réponse plaquettaire durable. Une réponse plaquettaire durable correspondait à l'obtention d'une numération plaquettaire hebdomadaire $\geq 50\,000/\mu\text{L}$ pendant au moins 8 des 12 dernières semaines de la période en double aveugle de 24 semaines en l'absence de traitement de secours. La proportion de patients ayant atteint une réponse durable était significativement plus élevée dans le groupe rilzabrutinib (23,3 %) que dans le groupe placebo (0 %) pendant la période en double aveugle (voir Tableau 3 pour les résultats de l'étude). Un pourcentage numériquement plus élevé de patients ayant reçu du rilzabrutinib en association avec des corticostéroïdes et/ou des AR-TPO a présenté une réponse plaquettaire durable (27,5%) par rapport à ceux ayant reçu le rilzabrutinib en monothérapie (17%).

Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la persistance de la réponse plaquettaire, le délai d'apparition de la réponse clinique, le recours à un traitement de secours et les résultats rapportés par les patients concernant les saignements (voir le Tableau 3 pour les résultats de l'étude).

Tableau 3 : Résultats de l'étude LUNA 3 au cours de la période en double aveugle de 24 semaines – population ITT adulte

Résultats de l'étude	Statistiques	Rilzabrutinib 400 mg deux fois par jour (N = 133)	Placebo (N = 69)
Réponse plaquettaire durable¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	IC à 95 %	16,12 ;30,49	0,00 ;0,00
	Différence de risque (IC à 95 %) vs placebo	23,1 (15,95 ; 30,31)	
	Valeur p < 0,0001		
Nombre de semaines avec réponse plaquettaire			
$\geq 50\,000/\mu\text{L}$ ou entre $30\,000/\mu\text{L}$ et $< 50\,000/\mu\text{L}^2$	Moyenne des MC ⁴ (erreur standard)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Différence moyenne des MC (erreur standard) vs placebo	6,46 (0,782)	
	IC à 95 %	4,923 ;7,990	
	Valeur p < 0,0001		
$\geq 30\,000/\mu\text{L}^3$	Moyenne des MC (erreur standard)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Différence moyenne des MC (erreur standard) vs placebo	6,31 (0,776)	
	IC à 95 %	4,787 ; 7,831	
	Valeur p < 0,0001		

Délai jusqu'à la première réponse plaquettaire²	Nombre médian de jours jusqu'à la première réponse plaquettaire (IC à 95 %)	36 (22, 44)	NA ⁵
	Hazard ratio (IC à 95 %) vs placebo	3,10 (1,948 ; 4,934)	
	Valeur p < 0,0001		
Nécessitant un traitement de secours	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Nombre médian de jours avant la première utilisation du traitement de secours (IC à 95 %)	NA ⁵	56 (36, NA ⁵)
	Hazard ratio (IC à 95 %) vs placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	Valeur p = 0,0007		
Variation du score IBS⁶ à la semaine 25	Moyenne des MC (erreur standard)	-0.040 (0.0169)	0.047 (0.0226)
	Différence moyenne des MC (erreur standard) vs placebo	-0.087 (0.0251)	
	IC à 95 %	-0.1358, -0.0373	
	Valeur p = 0,0006		

¹ Définie comme la proportion de participants ayant atteint un taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ pour $\geq$ deux tiers d'au moins 8 mesures hebdomadaires programmées non manquantes pendant les 12 dernières semaines de la période de traitement en double aveugle de 24 semaines, en l'absence de traitement de secours, à condition qu'au moins 2 mesures hebdomadaires programmées non manquantes soient $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ au cours des 6 dernières semaines de cette période de traitement en double aveugle de 24 semaines.

² Numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ ou entre $30\ 000/\mu\text{L}$ et $< 50\ 000/\mu\text{L}$ et au moins doublée par rapport aux valeurs initiales en l'absence de traitement de secours.

³ Numération plaquettaire $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ et au moins doublée par rapport aux valeurs initiales en l'absence de traitement de secours.

⁴ MC : moindres carrés

⁵ NA : Non atteint

⁶ L'échelle de saignement de la TPI (IBLS) est un questionnaire d'évaluation des saignements, avec des scores compris entre 0 et 2, les scores plus élevés indiquant une présence accrue de saignements marqués ; la moyenne est calculée sur l'ensemble des sites anatomiques.

Après la période en double aveugle, 180 patients ont été inclus dans la période en ouvert (115 patients du groupe rilzabrutinib et 65 patients du groupe placebo issus de la période en double aveugle) avec une durée cumulée d'exposition au traitement de 75,6 participants-années. Parmi ces 180 patients, 115 patients ont terminé la période en ouvert de 28 semaines.

Au cours de la période en ouvert, 14 patients sur 65 (21,5 %) du groupe placebo ont obtenu une réponse durable après exposition au rilzabrutinib, et 10 patients sur 84 (11,9 %) du groupe rilzabrutinib ont obtenu une réponse durable malgré l'absence de réponse durable pendant la période en double aveugle.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études avec le rilzabrutinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la TPI (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La $C_{\max}$ (CV %) et l'ASC_{24h} (CV %) moyennes à l'état d'équilibre ont été estimées à 150 ng/ml (56 %) et 1 540 ng.h/ml (57,5 %), respectivement, pour la population TPI. L'accumulation, reflétée par le facteur de variation des concentrations médianes maximales, était de 1,3 fois après administration de 400 mg deux fois par jour. Le rilzabrutinib présente une augmentation de l'exposition approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de dose de 300 mg à 600 mg.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue du rilzabrutinib était de 4,73 %. Le délai médian d'obtention des concentrations plasmatiques maximales ($T_{\max}$) de rilzabrutinib était de 0,5 à 2,5 heures.

Effet de la nourriture

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans l'ASC ou la $C_{\max}$ du rilzabrutinib après l'administration d'un comprimé unique de 400 mg avec un repas riche en graisses et en calories par rapport à l'administration à jeun. Le $T_{\max}$ obtenu a été retardé de 1,5 heure.

Distribution

Le volume de distribution à la phase terminale (V_z) après administration intraveineuse est de 149 L. La liaison *in vitro* du rilzabrutinib aux protéines plasmatiques est de 97,5 %, principalement liée à l'albumine sérique humaine, et le rapport sang/ plasma est de 0,786.

Métabolisme

Le rilzabrutinib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A.

Élimination/Excrétion

Le rilzabrutinib est rapidement éliminé du plasma, avec un $t_{1/2}$ d'environ 3 à 4 heures. Après administration d'une dose unique de 400 mg de rilzabrutinib marqué au ^{14}C , la radioactivité a été principalement excrétée dans les fèces (~86 %) et dans une moindre mesure dans les urines (~5 %) et la bile (~6 %). Environ 0,03 % du rilzabrutinib est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Populations particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe, le poids corporel (allant de 36 à 140 kg), l'origine ethnique et l'âge (allant de 12 à 80 ans) n'ont pas eu d'effet significatif sur la PK du rilzabrutinib. La PK du rilzabrutinib dans les populations chinoise et japonaise est similaire à celle de la population caucasienne.

Insuffisance hépatique

L'exposition au rilzabrutinib a augmenté d'environ 1,5 fois en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et d'environ 4,5 fois en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Le rilzabrutinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Des patients présentant une insuffisance rénale légère (60-90 ml/min) ou modérée (30-60 ml/min) ont participé aux essais cliniques du rilzabrutinib. L'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas d'impact sur l'exposition au rilzabrutinib.

Inhibition des transporteurs

Des études *in vitro* ont montré que le rilzabrutinib est un substrat de la P-gp, et dans une moindre mesure, potentiellement un substrat de BCRP. Le rilzabrutinib n'est pas un substrat des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. Le rilzabrutinib a montré *in vitro* un potentiel inhibiteur de la P-gp, de l'OATP1B1, OATP1B3 et de la BSEP. Cependant, les simulations de PBPK suggèrent que le rilzabrutinib n'a aucun effet significatif sur la P-gp, la BCRP, l'OATP1B1 et le substrat de l'OATP1B3 (voir rubrique 4.5).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Exposition plasmatique et occupation de la BTK

Le rilzabrutinib a une exposition systémique de courte durée avec une longue durée d'action sur la cible en raison de sa dissociation lente de la BTK. Aux doses thérapeutiques chez des volontaires sains, une occupation durable de la BTK dans les cellules mononucléées du sang périphérique a été observée sur une période de 24 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Dans l'étude de toxicologie à doses répétées de 6 mois chez le rat, l'œsophage (hémorragie), le duodénum (hémorragie), l'estomac (hémorragie), le cerveau (inflammation, inflammation neutrophilique), l'utérus (distension, pyomètre), le col de l'utérus (utérus distendu), le vagin (utérus distendu) et les ovaires (utérus distendu) ont été identifiés comme organes cibles. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 150 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 4,5 fois) pour les mâles et de 50 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 3,7 fois) pour les femelles. Aucune modification liée au rilzabrutinib, à l'exception du cerveau, n'a été observée à la fin de la période de récupération de 4 semaines. Aucun signe de neurodégénérescence ou d'altération cellulaire dans le cerveau n'a été observé.

Dans une étude à doses répétées de 9 mois chez le chien, l'estomac (augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux avec atrophie des muqueuses) et le foie (pigmentation des cellules de Kupffer, hypertrophie des cellules de Kupffer et augmentation des ALAT et ASAT) ont été identifiés comme organes cibles. La NOAEL de cette étude a été considérée comme étant de 30 mg/kg/jour (marge d'exposition de l'ASC de 0,4 à 0,5 fois). A la fin de la période de récupération de 4 semaines, à l'exception du pigment de cellules de Kupffer, les observations au niveau du foie et de l'estomac s'étaient résorbées.

Carcinogénicité/génotoxicité

Rilzabrutinib ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutagénicité bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames), n'était pas clastogène dans un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes périphériques humains, ni clastogène dans un test du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse de rats.

Rilzabrutinib ne s'est pas révélé carcinogène dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique. Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, des adénomes et carcinomes thyroïdiens liés au rilzabrutinib ont été observés chez les rats mâles à 100 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 2,4 fois). La dose non carcinogène a été considérée comme étant de 30 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 0,64 fois) pour les mâles et de 5 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 0,13 fois) pour les femelles. L'analyse transcriptomique suggère que les tumeurs thyroïdiennes chez les rats découlent d'une perturbation de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes médiée par le rilzabrutinib. Cet effet non

génotoxique étant spécifique aux rats, et ce mécanisme n'étant pas considéré comme pertinent chez l'Homme, le potentiel de tumeurs thyroïdiennes chez l'Homme est donc considéré comme faible. Dans cette étude, une observation non néoplasique d'érythrocytose a été notée au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques.

Toxicité sur le développement et la reproduction

Dans l'étude combinée de fertilité chez les rats mâles et femelles, aucun effet lié au rilzabrutinib n'a été observé pour les paramètres de reproduction. La NOAEL pour la fertilité, les performances de reproduction et le développement embryonnaire précoce a été considérée comme étant de 300 mg/kg/jour (dose équivalente humaine [HED] 48 mg/kg/jour), dose la plus élevée évaluée.

Dans les études définitives de toxicité embryo-fœtale chez le rat et le lapin, aucune malformation fœtale externe, viscérale ou squelettique ni aucun effet sur le développement fœtal liés au rilzabrutinib n'ont été observés. Les doses sans effet toxique observable (NOAEL) pour le développement embryo-fœtal étaient de 300 et 100 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, respectivement, qui correspondaient aux doses les plus élevées évaluées. Les rapports d'exposition (ASC) à la NOAEL embryo-fœtale par rapport à l'exposition clinique humaine à 400 mg deux fois par jour étaient de 11,1 et 4,5 fois, chez le rat et le lapin, respectivement. Des variations squelettiques de pertinence inconnue ont été observées aux mêmes doses les plus élevées. Les variations consistaient en un décalage du nombre de vertèbres thoraciques et lombaires (rats et lapins) et une augmentation de l'incidence de paires de côtes surnuméraires (rats). Aucune variation de ce type n'a été observée à 150 et 30 mg/kg/jour (correspondant respectivement à 11,9 et 0,24 fois l'exposition clinique à 400 mg deux fois par jour) chez le rat et le lapin, respectivement. Dans une étude exploratoire de détermination des doses de toxicité embryo-fœtale chez le rat, une augmentation des pertes post-implantatoires et de l'incidence des résorptions précoces, ainsi qu'une diminution du poids fœtal ont été observées à 500 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 21,8 fois). Des modifications fœtales externes, viscérales et squelettiques ont été observées à 500 mg/kg/jour. Aucune malformation n'a été notée à des doses $\leq$ 150 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 10 fois). Dans une étude exploratoire de détermination des doses de toxicité embryo-fœtale chez le lapin, une légère augmentation de l'incidence des résorptions précoces a été observée à 150 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 5,6 fois). Des modifications viscérales fœtales ont été observées à 150 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 5,6 fois).

Dans une étude de toxicité sur le développement pré/postnatal évaluant les effets du rilzabrutinib administré par voie orale, la NOAEL pour la toxicité systémique maternelle (F0) a été considérée comme étant de 50 mg/kg/jour (dose équivalente humaine [DEH] de 8,1 mg/kg/jour). La NOAEL pour la toxicité néonatale/développementale F1 a été considérée comme étant de 150 mg/kg/jour (DEH de 24,2 mg/kg/jour) et les NOAEL pour la toxicité systémique parentale F1, la toxicité reproductive F1 et la toxicité embryonnaire F2 ont été considérées comme étant de 300 mg/kg/jour (DEH de 48 mg/kg/jour).

Autres études de toxicité

Le rilzabrutinib n'a pas montré de potentiel de phototoxicité dans le test de captation du rouge neutre *in vitro* 3T3.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460(i))
Crospovidone (Type A) (E 1202)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E 1203)

Macrogol (E 1521)

Dioxyde de titane (E 171)

Talc (E 553b)

Jaune orangé FCF (E 110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées blanches opaques en chlorure de polyvinyle (PVC)/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium dans un étui en carton avec des symboles soleil/lune contenant 28 comprimés pelliculés.

Présentations :

Chaque étui portefeuille contient 28 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient :

- 28 comprimés pelliculés
- 56 comprimés pelliculés (2 étuis portefeuilles de 28)
- 196 comprimés pelliculés (7 étuis portefeuilles de 28).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1974/001

EU/1/25/1974/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation des risques**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque État membre où WAYRILZ est commercialisé, tous les patients susceptibles d'utiliser WAYRILZ ont accès au / se voient remettre le matériel éducatif suivant :

- Carte patient (incluse dans chaque boîte, avec la notice patient)

1. Matériel éducatif pour le patient :

1.1 Carte patient :

La carte patient est conforme à l'étiquetage du produit et comprend les éléments clés suivants :

- Le rilzabrutinib ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes.
- Formulation décrivant comment réduire le risque potentiel d'exposition pendant la grossesse sur la base des éléments suivants :
 - Un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement par rilzabrutinib.
 - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par rilzabrutinib et jusqu'à au moins 1 mois après la dernière dose.
 - Rilzabrutinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée ou leur partenaire masculin doit utiliser une méthode barrière.
 - Si une grossesse survient pendant le traitement par rilzabrutinib, contactez immédiatement votre médecin traitant.
- Coordonnées du prescripteur de rilzabrutinib.
- Les femmes en âge de procréer doivent être informées de parler à leur professionnel de santé de la contraception pendant la prise de rilzabrutinib.
- Informer le patient de se référer à la notice pour des informations supplémentaires sur la sécurité du rilzabrutinib.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

WAYRILZ 400 mg comprimés pelliculés
rilzabrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de rilzabrutinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune orangé FCF (E 110)

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

196 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1974/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/25/1974/002 56 comprimés pelliculés
EU/1/25/1974/003 196 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE
ETUI-PORTEFEUILLE EXTÉRIEUR (sans Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

WAYRILZ 400 mg comprimés pelliculés
rilzabrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de rilzabrutinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune orangé FCF (E 110)

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

1. Appuyer et maintenir ici
2. Retirer de la plaquette

Instructions d'ouverture :

[Image des instructions d'ouverture]

Appuyer et maintenir enfoncé le bouton (1), tout en retirant la plaquette (2).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

ETUI-PORTEFEUILLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

WAYRILZ 400 mg comprimés pelliculés
rilzabrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Prendre un comprimé par voie orale deux fois par jour

Jour

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

Symbole soleil/lune

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Carte patient

Informations de sécurité importantes pour les femmes prenant WAYRILZ (rilzabrutinib)

Nom du médecin traitant : _____

Numéro de téléphone du médecin traitant : _____

Grossesse

- Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant le traitement par rilzabrutinib, contactez immédiatement votre médecin traitant.
- Un test de grossesse doit être effectué avant de commencer à prendre ce médicament.
- Parlez à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Contraception

- L'impact de rilzabrutinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux n'est pas connu.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant et durant un mois après avoir reçu ce médicament pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par ce médicament.
- Informez votre médecin si vous prenez une contraception hormonale.

Pour des informations supplémentaires sur la sécurité du rilzabrutinib, veuillez consulter la notice d'information destinée au patient

B. NOTICE

Notice : Information du patient

WAYRILZ 400 mg comprimés pelliculés rilzabrutinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que WAYRILZ et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre WAYRILZ ?
3. Comment prendre WAYRILZ ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver WAYRILZ ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que WAYRILZ et dans quel cas est-il utilisé ?

WAYRILZ contient la substance active rilzabrutinib. Il appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton.

WAYRILZ est utilisé pour traiter les adultes atteints de thrombopénie immunologique (TPI) lorsque les traitements antérieurs de la TPI n'ont pas été suffisamment efficaces. La TPI est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque et détruit les plaquettes dans le sang, provoque de la fatigue et augmente le risque de saignement. Les plaquettes sont nécessaires pour aider à former des caillots et arrêter les saignements.

La substance active de WAYRILZ, rilzabrutinib, agit en bloquant la tyrosine kinase de Bruton, une protéine de l'organisme qui joue un rôle dans le système immunitaire (les défenses de l'organisme). En bloquant cette protéine, WAYRILZ peut diminuer la destruction des plaquettes sanguines et aider à augmenter le nombre de plaquettes saines dans l'organisme. Cela aide à réduire le risque de saignement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre WAYRILZ ?

Ne prenez jamais WAYRILZ

- si vous êtes allergique au rilzabrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :

- vous avez une infection ou si vous avez souvent des infections.
- vous avez des problèmes de foie
- vous présentez une maladie cardiaque appelée syndrome du QT court congénital ou des antécédents familiaux de ce syndrome. La prise de rilzabrutinib pourrait aggraver cette maladie.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans cette tranche d'âge ne sont pas connues.

Autres médicaments et WAYRILZ

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier ceux mentionnés ci-dessous (liste non exhaustive). En effet, rilzabrutinib peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont rilzabrutinib agit.

- Médicaments qui peuvent augmenter la concentration de rilzabrutinib dans le sang et ainsi augmenter les effets indésirables
 - Ritonavir, itraconazole et fluconazole (utilisés pour traiter les infections virales et fongiques)
 - Clarithromycine et érythromycine (utilisées pour traiter les infections bactériennes)
 - Vérapamil et diltiazem (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Médicaments qui peuvent réduire la concentration de rilzabrutinib dans le sang et ainsi réduire son efficacité
 - Rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes)
 - Carbamazépine et phénytoïne (qui sont des anticonvulsivants et stabilisateurs de l'humeur)
 - Inhibiteurs de la pompe à protons, comme l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole (utilisés pour traiter le reflux acide ou les brûlures d'estomac)
 - Si un traitement par un médicament réduisant l'acidité gastrique est nécessaire, envisagez d'utiliser un médicament antagoniste des récepteurs H2, comme la famotidine et la cimétidine, ou des antiacides (utilisés pour traiter le reflux acide). Prenez rilzabrutinib au moins 2 heures avant de prendre ces médicaments.
- Médicaments dont la concentration pourrait être augmentée par rilzabrutinib et ainsi augmenter leurs effets indésirables. Des précautions doivent être prise lorsque ces médicaments sont pris avec rilzabrutinib.
 - Midazolam (utilisé pour traiter les crises convulsives ou l'épilepsie)
 - Ciclosporine et tacrolimus (utilisés pour réduire les réactions immunitaires et prévenir le rejet d'organe)
 - Digoxine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- Médicaments qui peuvent être moins efficaces lorsqu'ils sont pris avec rilzabrutinib
 - Contraception hormonale. On ne sait pas si le rilzabrutinib interfère avec l'efficacité des contraceptifs hormonaux. D'autres formes de contraception ou des formes de contraception supplémentaires doivent être envisagées.

WAYRILZ avec des aliments

Ne prenez jamais ce médicament avec du pamplemousse, de la carambole et des produits contenant ces fruits, ni avec des oranges de Séville (oranges amères). En effet, ils peuvent augmenter la quantité de ce médicament dans votre sang.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données chez l'être humain concernant la sécurité de ce médicament pendant la grossesse. Un test de grossesse doit être effectué avant de commencer à prendre ce médicament. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une grossesse survient pendant le traitement par rilzabrutinib, contactez immédiatement votre médecin traitant.

On ne sait pas si rilzabrutinib interfère avec l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement par ce médicament pour éviter de tomber enceinte pendant que vous êtes traitée avec ce médicament. Veuillez informer votre médecin si vous prenez une contraception hormonale.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament, vous et votre médecin devez décider si vous devez allaiter ou si vous recevrez ce médicament, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de ce traitement pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des vertiges après avoir pris ce médicament, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines.

WAYRILZ contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

WAYRILZ contient du jaune orangé FCF (E 110)

Le jaune orangé FCF sous forme de laque aluminique est un colorant qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre WAYRILZ ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de 400 mg deux fois par jour (un comprimé de 400 mg deux fois par jour).

Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin ou votre pharmacien vous le demande.

Comment prendre ce médicament

- Vous pouvez prendre ce médicament pendant ou en dehors des repas. Si vous présentez des diarrhées, des nausées ou des douleurs au niveau de l'estomac (abdominales) pendant le traitement, la prise du médicament avec de la nourriture peut réduire ces effets indésirables.
- Prenez les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés.

Si vous avez pris plus de WAYRILZ que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que vous n'auriez dû, parlez-en à un médecin ou un pharmacien. Vous pourriez ressentir des effets indésirables (voir rubrique 4).

Si vous oubliez de prendre WAYRILZ

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte le jour même et reprenez votre schéma habituel le lendemain.
- La dose oubliée et la dose suivante programmée doivent être espacées de plus de 2 heures.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

En cas de doute, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous arrêtez de prendre WAYRILZ

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves – peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- COVID-19. Les symptômes comprennent de la fièvre, des frissons, de la toux, des difficultés respiratoires, un mal de gorge ou une perte nouvelle du goût ou de l'odorat.
- Infection des poumons (pneumonie). Les symptômes comprennent une sensation d'essoufflement, des douleurs thoraciques et une toux produisant du mucus décoloré.

Autres effets indésirables

Très fréquents (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Selles molles fréquentes (diarrhée)
- Infections du nez et de la gorge (rhinopharyngite)
- Sensation de malaise au niveau de l'estomac (nausées)
- Maux de tête
- Douleurs à l'estomac (abdominales)
- COVID-19
- Douleurs articulaires (arthralgie)

Fréquents (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Infection des poumons (pneumonie)
- Sensations de vertige
- Vomissements
- Indigestion (dyspepsia)
- Toux
- Eruption cutanée (rash)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable possible qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver WAYRILZ ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étui-portefeuille après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de température pour sa conservation. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient WAYRILZ

La substance active est rilzabrutinib. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de rilzabrutinib.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E 460(i), crospovidone (type A) (E 1202), fumarate de stéaryle sodique.
- Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique (E 1203), macrogol (E 1521), dioxyde de titane (E 171), talc (E 553b), jaune orangé FCF (E 110) (voir section 2 WAYRILZ contient du jaune orangé FCF (E 110)).

Comment se présente WAYRILZ et contenu de l'emballage extérieur

WAYRILZ est un comprimé pelliculé orange, en forme de gélule de 16,6 x 8,1 mm, portant la mention "P" sur une face et "400" sur l'autre face.

WAYRILZ est présenté dans une plaquette contenant 28 comprimés pelliculés dans un étui-portefeuille en carton. Sur chaque plaquette figurent des symboles soleil/lune pour vous aider à prendre votre dose au bon moment : le soleil pour la dose du matin et la lune pour la dose du soir. Les plaquettes avec le soleil et la lune contiennent le même médicament.

Chaque boîte contient 28 comprimés pelliculés dans 1 étui-portefeuille, 56 comprimés pelliculés dans 2 étuis-portefeuilles ou 196 comprimés pelliculés dans 7 étuis-portefeuilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 PA
Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tél. : 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 To QUARTIENNATIONS
QUOTIENNES AEBE
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

Irlande

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

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija**Luxembourg/Luxemburg**

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

Magyarország

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

Malte

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi sp. z o.o.
Tél. : +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

Swixx Biopharma SIA
Tel : +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <https://www.ema.europa.eu>