

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

WAYRILZ 400 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di rilzabrutinib.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 0,8 mg di giallo tramonto FCF (E 110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa arancione, a forma di capsula di 16,6 × 8,1 mm, con “P” incisa su un lato e “400” sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

WAYRILZ è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune (ITP) in pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle malattie ematologiche.

#### Posologia

La dose raccomandata di rilzabrutinib è 400 mg due volte al giorno.

#### Uso con inibitori o induttori del CYP3A e agenti riducenti dell'acido gastrico

Le raccomandazioni relative all'uso concomitante con inibitori o induttori dell'enzima 3A del citocromo P450 (CYP3A) e con agenti riducenti dell'acido gastrico sono riportate nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.5).

**Tabella 1: Uso con inibitori o induttori del CYP3A e agenti riducenti dell'acido gastrico**

	<b>Medicinale somministrato in concomitanza</b>	<b>Uso raccomandato</b>
Inibitori del CYP3A	Inibitore forte e moderato del CYP3A	Evitare la somministrazione concomitante di rilzabrutinib con inibitori moderati o forti del CYP3A. Se questi inibitori saranno utilizzati a breve termine (come gli antifettivi per un massimo di sette giorni), interrompere rilzabrutinib.
		Evitare la somministrazione concomitante di pompelmo, di carambola e prodotti contenenti questi frutti e di arance amare con rilzabrutinib, in quanto si tratta di inibitori moderati o forti del CYP3A.
	Inibitore debole del CYP3A	Nessun aggiustamento della dose.
Induttori del CYP3A	Induttori forti e moderati del CYP3A	Evitare la somministrazione concomitante di rilzabrutinib con induttori moderati o forti del CYP3A.
	Induttore debole del CYP3A	Nessun aggiustamento della dose.
Agenti riducenti l'acido gastrico	Inibitori della pompa protonica (IPP)	Evitare la somministrazione concomitante di rilzabrutinib con IPP.
	Antagonisti del recettore H2 o antiacidi	Se è necessario un trattamento con un agente riducente dell'acido gastrico, prendere in considerazione l'uso di un antagonista del recettore H2 (H2RA) o di un antiacido. Assumere rilzabrutinib almeno 2 ore prima di assumere l'H2RA o l'antiacido.

### Dose saltata

Se viene saltata una dose di rilzabrutinib, i pazienti devono assumere la dose saltata il prima possibile durante lo stesso giorno, con un ritorno allo schema posologico regolare il giorno successivo. La dose saltata e la successiva dose, come da schedula, devono essere assunte a più di 2 ore di distanza. Non devono essere assunte compresse aggiuntive per compensare la dose saltata.

### Interruzione del trattamento

Il trattamento con rilzabrutinib deve essere interrotto dopo 12 settimane di terapia se la conta piastrinica non aumenta a un livello sufficiente per evitare sanguinamenti clinicamente rilevanti.

### Popolazione speciale

#### *Anziani*

Non è necessaria alcuna modifica della dose per i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Rilzabrutinib non è stato studiato in sperimentazioni cliniche su pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh). Rilzabrutinib non è stato studiato in sperimentazioni cliniche in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) o severa (Classe C di Child-Pugh), rilzabrutinib non deve essere somministrato (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di rilzabrutinib nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con ITP non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Rilzabrutinib è per uso orale.

Le compresse possono essere assunte all'incirca alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti che manifestano sintomi gastrointestinali, l'assunzione di rilzabrutinib durante i pasti può migliorare la tollerabilità. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con acqua. Le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate, al fine di garantire il corretto rilascio dell'intera dose.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Infezioni severe

Infezioni severe (incluse quelle batteriche, virali o fungine) sono state riportate durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i pazienti per segni e sintomi di infezione e trattare in modo appropriato.

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con rilzabrutinib (vedere paragrafo 4.6). Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento.

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) o severa (Classe C di Child-Pugh), rilzabrutinib non deve essere somministrato (vedere paragrafo 5.2). La bilirubina e le transaminasi devono essere valutate al basale e durante il trattamento con rilzabrutinib, come clinicamente indicato. Per i pazienti che sviluppano anomalie nei test epatici dopo rilzabrutinib, continuare a monitorare i valori anomali dei test epatici, nonché i segni e i sintomi clinici come da pratica clinica.

#### QT Corto

Nelle sperimentazioni cliniche con pazienti affetti da ITP, non sono state osservate variazioni clinicamente significative dell'intervallo QTc. In uno studio approfondito sul QT, rilzabrutinib ha prodotto un accorciamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1). Sebbene il meccanismo sottostante e la rilevanza in termini di sicurezza di questo risultato non siano noti, i medici devono utilizzare cautela quando prescrivono rilzabrutinib ai pazienti esposti ad un rischio ulteriore di riduzione della durata del QTc (ad es., sindrome del QT corto congenita o pazienti con anamnesi familiare di tale sindrome).

#### Eccipienti

##### Giallo tramonto FCF

Questo medicinale contiene un agente colorante azoico giallo tramonto FCF (E 110), che può causare reazioni allergiche.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, ovvero è essenzialmente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Rilzabrutinib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A.

#### Agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib

La somministrazione concomitante di rilzabrutinib con un inibitore moderato o forte del CYP3A aumenta le concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib. L'aumento delle concentrazioni di rilzabrutinib può aumentare il rischio di reazioni avverse a rilzabrutinib.

#### Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante con un forte inibitore del CYP3A (ritonavir) ha aumentato la  $C_{max}$  di rilzabrutinib di circa 5 volte e l'AUC di 8 volte in soggetti sani.

Evitare la somministrazione concomitante di inibitori moderati o forti del CYP3A (ad es., ritonavir, claritromicina, itraconazolo, eritromicina, fluconazolo, verapamil, diltiazem) con rilzabrutinib. Se questi inibitori saranno utilizzati a breve termine (come antinfettivi per sette giorni o meno), interrompere rilzabrutinib (vedere paragrafo 4.2).

Evitare la somministrazione concomitante di pompelmo, di carambola e prodotti contenenti questi frutti e di arance amare con rilzabrutinib, in quanto si tratta di inibitori moderati o forti del CYP3A.

#### Inibitori della glicoproteina P (P-gp)

Dopo la somministrazione concomitante di rilzabrutinib con un forte inibitore della P-gp (chinidina), è stato osservato un modesto aumento dell'esposizione a rilzabrutinib, considerato non clinicamente significativo, del 12,7% per l'AUC, rispetto a rilzabrutinib in monoterapia.

#### Agenti che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib

La somministrazione concomitante di rilzabrutinib con induttori moderati o forti del CYP3A riduce le concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib. La somministrazione concomitante con un IPP riduce le concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib può ridurre l'efficacia di rilzabrutinib.

#### Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante con un forte induttore del CYP3A (rifampicina) ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di rilzabrutinib di circa l'80% in soggetti sani.

Evitare la somministrazione concomitante di rilzabrutinib con induttori moderati o forti del CYP3A (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenitoina) (vedere paragrafo 4.2).

#### Agenti riducenti l'acido gastrico

La solubilità di rilzabrutinib diminuisce con l'aumento del pH. La somministrazione concomitante con un IPP (esomeprazolo) ha ridotto l'AUC di rilzabrutinib del 51% in soggetti sani. La somministrazione concomitante di rilzabrutinib con un H2RA (famotidina) ha ridotto l'AUC di rilzabrutinib di circa il 36% e non è stata osservata alcuna variazione significativa nell'esposizione a rilzabrutinib se rilzabrutinib è stato somministrato almeno 2 ore prima della famotidina.

Evitare la somministrazione concomitante di rilzabrutinib con IPP. Se è necessario un trattamento con un agente riducente dell'acido gastrico, prendere in considerazione l'uso di un H2RA. Rilzabrutinib deve essere somministrato almeno 2 ore prima di assumere un H2RA (vedere paragrafo 4.2). L'effetto dell'aumento del pH gastrico con antiacidi sulla farmacocinetica di rilzabrutinib non è stato studiato e può essere simile a quello osservato con la famotidina (H2RA). Pertanto, si raccomanda di assumere rilzabrutinib almeno 2 ore prima dell'assunzione dell'antiacido.

#### Agenti la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da rilzabrutinib

##### Substrati CYP3A

Rilzabrutinib *in vitro* è sia un inibitore sia un induttore dell'enzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di una singola dose da 400 mg di rilzabrutinib con un substrato CYP3A (midazolam) ha aumentato l'esposizione del substrato di 1,7 volte in soggetti sani. Quando midazolam è stato somministrato 2 ore dopo la dose di rilzabrutinib, l'esposizione a midazolam è aumentata di circa 2,2 volte. L'effetto di un regime a dose multipla di rilzabrutinib sull'attività di CYP3A4 non è stato valutato nelle sperimentazioni cliniche. Occorre prestare attenzione se si somministra rilzabrutinib in concomitanza con substrati del CYP3A con un intervallo terapeutico ristretto (ad es. ciclosporina).

##### Substrati del trasportatore

Rilzabrutinib ha dimostrato il potenziale di inibire *in vitro* i trasportatori P-gp, BCRP e OATP1B3. Esiste un possibile rischio di interazioni farmacologiche; pertanto, deve essere prestata cautela quando si somministra rilzabrutinib in concomitanza con substrati sensibili a P-gp, BCRP o OATP1B3 con un intervallo terapeutico ristretto (per es. digossina, ciclosporina, tacrolimus) (vedere paragrafo 5.2).

##### Contraccettivi ormonali

L'effetto di rilzabrutinib sulle concentrazioni plasmatiche dei contraccettivi ormonali non è noto. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale alternativo o aggiuntivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo la sospensione di rilzabrutinib (vedere paragrafo 4.6).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con rilzabrutinib e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5 riguardo alla potenziale interazione con i contraccettivi ormonali). Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento.

## Gravidanza

Rilzabrutinib non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo. In base agli studi non clinici disponibili condotti sugli animali, potrebbe esserci un rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'uso di rilzabrutinib nelle donne in gravidanza.

## Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di rilzabrutinib o dei suoi metaboliti nel latte umano, sugli effetti sulla produzione di latte o sul lattante allattato al seno. Non è possibile trarre conclusioni in merito alla sicurezza dell'uso di rilzabrutinib durante l'allattamento. Rilzabrutinib deve essere utilizzato durante l'allattamento solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, inclusi quelli per il bambino allattato al seno.

## Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di rilzabrutinib sulla fertilità umana. Gli effetti di rilzabrutinib sulla fertilità maschile e femminile sono stati studiati nei ratti a dosi fino a 300 mg/kg/giorno [dose equivalente umana (HED) 48 mg/kg/giorno]. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rilzabrutinib potrebbe avere una minima influenza sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari. È stata riportata una lieve sensazione di capogiro in alcuni pazienti trattati con rilzabrutinib e questo dovrebbe essere preso in considerazione nella valutazione della capacità del paziente di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state diarrea (34,5%), nausea (25,4%), cefalea (18,3%), dolore addominale (15,8%), COVID-19 (15,5%), rinofaringite (11,6%) e artralgia (11,3%). Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione di rilzabrutinib, che si sono verificate ciascuna in 2 pazienti (0,7%), sono state diarrea, nausea, cefalea e infezione polmonare.

#### Tabella delle reazioni avverse

Salvo diversamente indicato, le seguenti frequenze di reazioni avverse si basano sui 284 pazienti affetti da ITP esposti a rilzabrutinib nelle sperimentazioni cliniche di fase 1/2 e fase 3 (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione è stata di 6,6 mesi (intervallo: da <1 mese a 70,8 mesi).

Le reazioni avverse sono organizzate in base alla classificazione primaria per sistemi e organi (SOC) per ciascun termine preferito secondo MedDRA. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza all'interno di ciascun SOC e presentate in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), molto rare ( $< 1/10\,000$ ) e non note (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse al farmaco**

<b>Classificazione MedDRA per organi e sistemi</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza (Tutti i gradi)</b>
Infezioni ed infestazioni	COVID-19	Molto comune
	Rinofaringite	Molto comune
	Infezione polmonare*	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune

\*Causata da aspergillosi in 2 casi

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Infezioni*

Tra i pazienti esposti a rilzabrutinib, le reazioni avverse da infezione più comuni sono state COVID-19 (15,5%) e rinofaringite (11,6%). La maggior parte delle infezioni era di Grado 1 o 2 e si è risolta entro 8 giorni. Per i pazienti che hanno manifestato una reazione avversa infettiva, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2,9 mesi (intervallo: 1 giorno; 41,7 mesi). Nella fase in doppio cieco dello studio LUNA-3, reazioni avverse di grado 2 o superiore si sono verificate, rispettivamente, nel 17,3% e nel 14,5% nel gruppo trattato con rilzabrutinib e nel gruppo placebo. Il Grado 3 o superiore si è verificato nel 3,8% del gruppo trattato con rilzabrutinib e nessuno nel gruppo trattato con placebo. Nella fase in doppio cieco dello studio LUNA-3, si è manifestata una reazione avversa infettiva severa di Grado 3 o superiore in 2 (1,5%) pazienti nel gruppo trattato con rilzabrutinib, compreso un caso fatale di infezione polmonare a causa di aspergillosi e COVID-19, e nessuno nel gruppo trattato con placebo.

##### *Patologie gastrointestinali (GI)*

Tra i pazienti esposti a rilzabrutinib, le reazioni avverse GI più comuni sono state diarrea (34,5%), nausea (25,4%) e dolore addominale (15,8%). La maggior parte delle reazioni GI è stata di Grado 1 e si è risolta con una durata mediana di 19 giorni per nausea, 12 giorni per dolore addominale, e circa 7 giorni per diarrea. Per coloro che hanno manifestato una reazione avversa GI, il tempo mediano all'insorgenza dei disturbi GI è stato di 4 giorni (intervallo: 1 giorno; 12,7 mesi).

##### *Eruzione cutanea*

Tra i pazienti esposti a rilzabrutinib, le eruzioni cutanee (tra cui eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa, eritema, eritema nodoso, orticaria) sono state tutte non serie. Tutte erano di Grado 1 o 2. Per quelli che hanno manifestato una reazione avversa di eruzione cutanea, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 3,4 mesi (intervallo: 6 giorni; 57,7 mesi).

##### Altre popolazioni speciali

##### *Anziani*



Tra i pazienti esposti a rilzabrutinib (n=284), 51 (17,9%) pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni. In questi pazienti anziani, 2 (3,9%) hanno manifestato reazioni avverse severe di infezione polmonare. Nei pazienti di età inferiore a 65 anni, 3 (1,3%) hanno avuto reazioni avverse severe di infezione polmonare e COVID-19.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendix V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con rilzabrutinib. In caso di sovradosaggio, monitorare attentamente il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e iniziare immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata, codice ATC: non ancora assegnato

#### Meccanismo d'azione

La tirosin-chinasi di Bruton (BTK) è una molecola di segnalazione intracellulare dei linfociti B e delle cellule immunitarie innate. Nei linfociti B, la segnalazione di BTK determina sopravvivenza, proliferazione e maturazione dei linfociti B. Nelle cellule immunitarie innate, la BTK partecipa a processi infiammatori che includono la segnalazione del recettore toll-like, la segnalazione del recettore gamma Fc e l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3.

Rilzabrutinib è un inibitore selettivo, covalente e reversibile della BTK, con un tempo di legame su BTK disegnato per ridurre gli effetti off-target. Nella ITP, rilzabrutinib media il suo effetto terapeutico attraverso la modulazione multi-immune inibendo l'attivazione dei linfociti B, l'interruzione della fagocitosi mediata da FcγR e potenzialmente il miglioramento dell'infiammazione cronica associata alla ITP.

#### Effetti farmacodinamici

##### Elettrofisiologia cardiaca

Nello studio "Thorough QT", la somministrazione concomitante di 400 mg di rilzabrutinib e dell'inibitore del CYP3A (ritonavir) ha determinato un'esposizione plasmatica 8 volte superiore rispetto a rilzabrutinib in monoterapia. In queste condizioni, non vi è stato alcun prolungamento dell'intervallo QTc medio con effetti clinicamente rilevanti. In questo stesso studio, è stato osservato un accorciamento dipendente dalla concentrazione nell'intervallo QTc con un accorciamento massimo di -10,2 ms (IC al 90%: -12,24, -8,16) dopo la dose sovraterapeutica (combinazione di rilzabrutinib e ritonavir 100 mg). L'accorciamento è stato inferiore [-7,3 ms (IC al 90%: -9,33, -5,19)] alla dose di rilzabrutinib 400 mg due volte al giorno.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di rilzabrutinib in pazienti adulti con trombocitopenia immune primaria persistente o cronica (ITP) è stata valutata in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco (DC), controllato con placebo, a gruppi paralleli, consistente in 24 settimane di trattamento in cieco, seguito da un periodo in aperto (OL) di 28 settimane e un periodo di estensione a lungo termine (LTE) durante

entrambi i quali tutti i pazienti hanno ricevuto rilzabrutinib (Studio LUNA 3). I pazienti arruolati in questo studio non hanno avuto una risposta sostenuta a immunoglobuline per via endovenosa (IVIg/anti-D) o corticosteroidi (CS) o hanno avuto un'intolleranza documentata o una risposta insufficiente a qualsiasi ciclo appropriato di terapia standard di cura per la ITP.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a rilzabrutinib o placebo e la randomizzazione è stata stratificata rispetto a precedente splenectomia e alla gravità della trombocitopenia.

I medicinali concomitanti per l'ITP [CS orale e/o agonista del recettore della trombopoietina (TPO-RA)] sono stati consentiti a dosi fisse almeno 2 settimane prima dell'inizio dello studio e per tutta la durata del periodo in DC. Era consentita la terapia di salvataggio.

Solo i pazienti che hanno risposto durante le prime 12 settimane del periodo in DC potevano continuare il trattamento in DC fino alla Settimana 24 prima di entrare nel periodo OL. Coloro che non avevano risposto potevano accedere al periodo OL alla Settimana 13 o interrompere lo studio. Dopo aver completato il periodo OL, i pazienti idonei potevano continuare il periodo LTE.

Nello studio LUNA 3, 202 pazienti sono stati randomizzati e trattati, 133 nel gruppo rilzabrutinib e 69 nel gruppo placebo. Al basale, l'età mediana era di 47 anni (intervallo: da 18 a 80 anni), il 62,9% era di sesso femminile, il 61,9% era caucasico e il 31,7% asiatico. Dei 202 pazienti, il 15,8% (rilzabrutinib) e il 21,7% (placebo) avevano un'età pari o superiore a 65 anni, mentre il 4,5% (rilzabrutinib) e il 4,3% (placebo) avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

Al basale, la maggior parte (92,6%) dei pazienti presentava ITP cronica, con un tempo mediano dalla diagnosi di ITP di 7,69 anni (intervallo: 0,3, 52,2 anni) e il 27,7% era stato sottoposto a splenectomia. La conta piastrinica mediana era di 15 300/ $\mu$ L, con quasi la metà (48%) inferiore a 15 000/ $\mu$ L. Ventiquattro (11,9%) pazienti avevano una sola terapia precedente e 178 (88,1%) pazienti avevano  $\geq 2$  terapie precedenti. Il numero mediano di terapie precedenti, compresa la splenectomia, era 4 (intervallo: da 1 a 15). I precedenti trattamenti per l'ITP variavano, con le terapie precedenti più comuni come CS (95,5%), TPO-RA (68,8%), immunoglobuline IVIg o anti-D (55,4%) e anticorpi monoclonali anti-CD20 /rituximab (35,1%). Inoltre, al basale il 65,8% dei pazienti aveva ricevuto sia CS che TPO-RA. Le caratteristiche basali erano generalmente simili in entrambi i gruppi.

Durante il periodo in DC, la durata mediana dell'esposizione è stata di 98 giorni (intervallo: da 22 a 182) e 84 giorni (intervallo: da 17 a 173) rispettivamente per il gruppo rilzabrutinib e il gruppo placebo. La durata cumulativa dell'esposizione al trattamento è stata di 44,3 anni-partecipante e 17,9 anni-partecipante per il gruppo rilzabrutinib e il gruppo placebo, rispettivamente. Tutti i pazienti trattati con rilzabrutinib hanno ricevuto 400 mg due volte al giorno. Inoltre, il 39,8% dei pazienti ha ricevuto rilzabrutinib senza CS o TPO-RA, il 25,6% ha ricevuto rilzabrutinib e CS, il 18,8% ha ricevuto rilzabrutinib e TPO-RA e il 15,8% ha ricevuto rilzabrutinib e entrambi CS e TPO-RA.

Durante le prime 12 settimane del periodo in DC, 85 (63,9%) pazienti e 22 (31,9%) pazienti nel gruppo rilzabrutinib e nel gruppo placebo, rispettivamente, hanno ottenuto una risposta della conta piastrinica ( $\geq 50\ 000/\mu$ L o tra  $30\ 000/\mu$ L e  $< 50\ 000/\mu$ L e raddoppiamento rispetto al basale). Tra i pazienti che hanno risposto durante il periodo in DC, il tempo mediano alla risposta piastrinica era di 15 giorni e 50 giorni, rispettivamente, per il gruppo rilzabrutinib e il gruppo placebo. Coloro che hanno ottenuto una risposta della conta piastrinica entro la settimana 13 erano idonei a continuare il periodo in DC. Cinquantacinque pazienti (41,4%) e 55 pazienti (79,7%) nel gruppo rilzabrutinib e nel gruppo placebo, rispettivamente, hanno interrotto il periodo in doppio cieco (DC) a causa del mancato raggiungimento dei criteri predefiniti di risposta piastrinica e/o per assenza di risposta secondo il giudizio dello sperimentatore. Questi individui sono stati contati come fallimento del trattamento nell'analisi dell'endpoint primario.

Nello studio LUNA 3, l'endpoint primario era la risposta piastrinica duratura. La risposta piastrinica duratura era definita come il raggiungimento di una conta piastrinica settimanale  $\geq 50\ 000/\mu$ L per almeno 8 delle ultime 12 settimane del periodo in DC di 24 settimane in assenza di terapia di

salvataggio. La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta duratura è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con rilzabrutinib (23,3%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0%) durante il periodo in DC (vedere Tabella 3 per i risultati dello studio). Una percentuale numericamente più elevata di pazienti trattati con rilzabrutinib in concomitanza con corticosteroidi (CS) e/o agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) ha mostrato una risposta piastrinica duratura (27,5%) rispetto a quelli trattati con rilzabrutinib in monoterapia (17%).

I principali endpoint secondari includevano persistenza della risposta piastrinica, insorgenza della risposta clinica, uso della terapia di salvataggio ed esito riferito dal paziente correlato al sanguinamento (vedere Tabella 3 per i risultati dello studio).

**Tabella 3: Risultati dello studio LUNA 3 durante il periodo in DC di 24 settimane – popolazione ITT adulta**

<b>Risultati dello studio</b>	<b>Statistica</b>	<b>Rilzabrutinib 400 mg due volte al giorno (N=133)</b>	<b>Placebo (N=69)</b>
<b>Risposta piastrinica duratura<sup>1</sup></b>	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	IC al 95%	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Differenza di rischio (IC al 95%) rispetto al placebo	23,1 (15,95, 30,31)	
	Valore p < 0,0001		
<b>Numero di settimane con risposta piastrinica</b>			
≥ 50 000/μL o tra 30 000/μL e < 50 000/μL <sup>2</sup>	Media LS <sup>4</sup> (ES)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Differenza media LS (ES) rispetto al placebo	6,46 (0,782)	
	IC al 95%	4,923, 7,990	
	Valore p < 0,0001		
≥ 30 000/μL <sup>3</sup>	Media LS (ES)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Differenza media LS (ES) rispetto al placebo	6,31 (0,776)	
	IC al 95%	4,787, 7,831	
	Valore p < 0,0001		
<b>Tempo alla prima risposta piastrinica<sup>2</sup></b>	Numero mediano di giorni alla prima risposta piastrinica (IC al 95%)	36 (22, 44)	NR <sup>5</sup>
	Rapporto di rischio (Hazard Ratio) (IC al 95%) rispetto al placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	Valore p < 0,0001		
<b>Necessità di terapia di salvataggio</b>	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Numero mediano di giorni al primo utilizzo della	NR <sup>5</sup>	56 (36, NR <sup>5</sup> )

	terapia di salvataggio (CI al 95%)		
	Rapporto di rischio (Hazard Ratio) (IC al 95%) rispetto al placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	Valore p = 0,0007		
<b>Variazione rispetto al basale del punteggio IBLS<sup>6</sup> alla Settimana 25</b>	Media LS (ES)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Differenza media LS (ES) rispetto al placebo	-0,087 (0,0251)	
	IC al 95%	-0,1358, -0,0373	
	Valore p = 0,0006		

<sup>1</sup> Definita come la percentuale di partecipanti in grado di ottenere una conta piastrinica  $\geq 50\,000/\mu\text{L}$  per  $\geq$  due terzi di almeno 8 misurazioni piastriniche settimanali programmate non mancanti durante le ultime 12 settimane del periodo di trattamento in cieco di 24 settimane in assenza di terapia di salvataggio, a condizione che siano presenti almeno 2 misurazioni piastriniche settimanali non mancanti programmate  $\geq 50\,000/\mu\text{L}$  durante le ultime 6 settimane del periodo di trattamento in cieco di 24 settimane.

<sup>2</sup> Conta piastrinica  $\geq 50\,000/\mu\text{L}$  o tra  $30\,000\,\mu\text{L}$  e  $< 50\,000/\mu\text{L}$  e almeno raddoppiata rispetto al basale in assenza di terapia di salvataggio.

<sup>3</sup> Conta piastrinica  $\geq 30\,000/\mu\text{L}$  e almeno raddoppiata rispetto al basale in assenza di terapia di salvataggio.

<sup>4</sup> LS: Least Square - minimo quadrato

<sup>5</sup> NR: Non raggiunto

<sup>6</sup> La scala di sanguinamento ITP (IBLS) è un questionario di valutazione del sanguinamento, con punteggi che vanno da 0 a 2, e punteggi più alti che indicano una maggiore presenza di sanguinamento marcato; media tra i siti anatomici.

Dopo il periodo in DC, 180 pazienti sono entrati nel periodo OL (115 pazienti del gruppo rilzabrutinib e 65 pazienti del gruppo placebo del periodo in DC) con una durata cumulativa dell'esposizione al trattamento di 75,6 anni-partecipanti. Di questi 180 pazienti, 115 hanno completato il periodo OL di 28 settimane.

Nel periodo OL, 14/65 (21,5%) pazienti del gruppo placebo hanno ottenuto una risposta duratura dopo l'esposizione a rilzabrutinib e 10/84 (11,9%) pazienti del gruppo rilzabrutinib hanno ottenuto una risposta duratura nonostante non avessero raggiunto una risposta duratura durante il periodo in DC.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con rilzabrutinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'ITP (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La  $C_{\text{max}}$  media (% CV) e l' $\text{AUC}_{24\text{h}}$  (% CV) allo stato stazionario sono state stimate essere pari a 150 ng/mL (56%) e 1 540 ng.h/mL (57,5%), rispettivamente, per la popolazione affetta da ITP.

L'accumulo, come riflesso dalla variazione delle concentrazioni medie massime, è stato di 1,3 volte dopo la somministrazione a 400 mg due volte al giorno. Nell'intervallo di dose compreso tra 300 e 600 mg, rilzabrutinib mostra aumenti nell'esposizione approssimativamente proporzionali alla dose.

### Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di rilzabrutinib era del 4,73%. Il tempo mediano al picco delle concentrazioni plasmatiche di rilzabrutinib ( $T_{\text{max}}$ ) è stato compreso tra 0,5 e 2,5 ore.

### Effetto del cibo

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell' $\text{AUC}$  o nella  $C_{\text{max}}$  di rilzabrutinib dopo la somministrazione di una singola compressa da 400 mg con un pasto ad alto contenuto di grassi

e con un pasto ad alto contenuto calorico rispetto alla somministrazione a digiuno. Il  $T_{max}$  risultante è stato ritardato di 1,5 ore.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione alla fase terminale ( $V_z$ ) dopo somministrazione endovenosa è di 149 L. Il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* di rilzabrutinib è del 97,5%, principalmente legato all'albumina sierica umana e il rapporto sangue-plasma è dello 0,786.

### Metabolismo

Rilzabrutinib viene metabolizzato prevalentemente dagli enzimi CYP3A.

### Eliminazione/Escrezione

Rilzabrutinib viene rapidamente eliminato dal plasma, con un  $t_{1/2}$  di circa 3-4 ore.

Dopo la somministrazione di una singola dose di rilzabrutinib da 400 mg radiomarcata al  $^{14}C$ , la radioattività è stata prevalentemente escreta nelle feci (~86%) e in misura minore nelle urine (~5%) e nella bile (~6%). Circa lo 0,03% di rilzabrutinib viene escreto immodificato nelle urine.

### Popolazioni speciali

In base all'analisi PK della popolazione, sesso, peso corporeo (intervallo 36-140 kg), razza/etnia ed età (intervallo 12-80 anni) non hanno avuto effetti significativi sulla PK di rilzabrutinib. La PK di rilzabrutinib nelle popolazioni cinese e giapponese è simile alla popolazione caucasica.

### Compromissione epatica

L'esposizione a rilzabrutinib è aumentata di circa 1,5 volte nell'insufficienza epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) e di circa 4,5 volte nell'insufficienza epatica moderata (Classe B di Child-Pugh). Rilzabrutinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

### Compromissione renale

Pazienti con compromissione renale lieve (60-90 mL/min) o moderata (30-60 mL/min) hanno partecipato alle sperimentazioni cliniche su rilzabrutinib. L'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che la compromissione renale lieve o moderata non influisce sull'esposizione a rilzabrutinib.

### Inibizione del trasportatore

*In vitro* è stato dimostrato che rilzabrutinib è un substrato per P-gp e, in misura minore, potenzialmente un substrato di BCRP. Rilzabrutinib non è risultato essere un substrato per OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP. Rilzabrutinib ha mostrato *in vitro* un potenziale di inibizione di P-gp, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP. Tuttavia, le simulazioni di PBPK suggeriscono che rilzabrutinib non ha alcun effetto rilevante sul substrato di P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 (vedere paragrafo 4.5).

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

#### Esposizione plasmatica e occupazione di BTK

Rilzabrutinib ha una breve durata di esposizione sistemica con una lunga durata d'azione sul bersaglio a causa della sua lenta dissociazione da BTK. A dosi terapeutiche in partecipanti sani, è stata osservata

un'occupazione duratura di BTK nelle cellule mononucleate del sangue periferico in un periodo di 24 ore.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicità generale

Nello studio tossicologico a dosi ripetute di 6 mesi condotto sui ratti sono stati identificati come organi bersaglio/tossicità: l'esofago (emorragia), il duodeno (emorragia), lo stomaco (emorragia), il cervello (infiammazione; infiammazione neutrofilica), l'utero (disteso, piometra), la cervice (utero disteso), la vagina (utero disteso) e le ovaie (utero disteso). Il livello *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL) era 150 mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 4,5 volte) per i maschi e 50 mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 3,7 volte) per le femmine. Alla fine del periodo di recupero di 4 settimane non sono state osservate variazioni correlate a rilzabrutinib, ad eccezione del cervello. Non è stata osservata alcuna evidenza di neurodegenerazione o alterazione cellulare nel cervello.

In uno studio di 9 mesi a dosi ripetute nei cani, lo stomaco (aumento dei linfociti intraepiteliali con atrofia mucosale) e il fegato (pigmento nelle cellule di Kupffer, ipertrofia cellule di Kupffer e aumento di ALT e AST) sono stati identificati come organi bersaglio. Il NOAEL di questo studio è stato considerato essere 30 mg/kg/giorno (margine di esposizione dell'AUC da 0,4 a 0,5 volte). Alla fine del periodo di recupero di 4 settimane, ad eccezione del pigmento nelle cellule di Kupffer, i reperti a livello di fegato e stomaco erano regrediti.

#### Cancerogenicità/genotossicità

Rilzabrutinib non è risultato mutageno al test di mutagenicità batterica inversa (Ames) *in vitro*, non è risultato clastogenico al test di aberrazione cromosomica dei linfociti periferici umani *in vitro*, né è risultato clastogenico al test del micronucleo del midollo osseo *in vivo* nei ratti.

Rilzabrutinib non era cancerogeno in uno studio di 6 mesi su topi transgenici.

In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità nei ratti, sono stati osservati adenomi e carcinomi tiroidei correlati a rilzabrutinib per i ratti di sesso maschile a 100 mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 2,4 volte). La dose non cancerogena è stata considerata 30 mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 0,64 volte) per i maschi e 5 mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 0,13 volte) per le femmine. L'analisi trascrittomica suggerisce che i tumori tiroidei osservati nei ratti derivano da un'alterazione indotta da rilzabrutinib nel mantenimento dell'omeostasi degli ormoni tiroidei. Questo effetto non genotossico è risultato essere specifico per i ratti con un meccanismo non ritenuto rilevante per l'uomo, pertanto, il potenziale rischio di tumori tiroidei nell'uomo è considerato basso. In questo studio, è stata osservata un'eritrocitosi non neoplastica nei linfonodi mesenterici.

#### Tossicità evolutiva e riproduttiva

Nello studio combinato sulla fertilità maschile e femminile nei ratti, non sono stati osservati effetti correlati a rilzabrutinib per alcun parametro riproduttivo. Il NOAEL per la fertilità, le prestazioni riproduttive e lo sviluppo embrionale precoce è stato considerato essere 300 mg/kg/giorno (HED 48 mg/kg/giorno), la dose più alta valutata.

Negli studi definitivi di tossicità embrio-fetale su ratti e conigli, non sono stati osservati sviluppo fetale correlato a rilzabrutinib o malformazioni fetali esterne, viscerali o scheletriche. I NOAEL di sviluppo embrio-fetale erano rispettivamente 300 e 100 mg/kg/giorno nei ratti e nei conigli, che sono state le dosi più alte valutate. I rapporti di esposizione (AUC) al NOAEL embrio-fetale rispetto all'esposizione clinica umana a 400 mg due volte al giorno, erano rispettivamente 11,1 e 4,5 volte, nei ratti e nei conigli. Sono state osservate variazioni scheletriche di rilevanza non nota agli stessi livelli di dose più elevati. Le variazioni consistevano in uno spostamento nel numero di vertebre toraciche e lombari (ratti e conigli) e in un aumento dell'incidenza di paia di costole soprannumerarie (ratti). Nessuna di queste variazioni è stata osservata a dosi di 150 e 30 mg/kg/giorno (corrispondenti rispettivamente a un'esposizione clinica 11,9 volte e 0,24 volte rispetto a 400 mg due volte al giorno).

nei ratti e nei conigli, rispettivamente. In uno studio esplorativo di determinazione dell'intervallo embrio-fetale dei ratti, sono stati osservati un aumento della perdita post-impianto e dell'incidenza del riassorbimento precoce e una riduzione del peso fetale a 500 mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 21,8 volte). Sono state osservate anomalie fetali esterne, viscerali e scheletriche a 500 mg/kg/giorno. Non sono state osservate malformazioni a  $\leq 150$  mg/kg/giorno (margine di esposizione AUC di 10 volte). In uno studio esplorativo di determinazione dell'intervallo embrio-fetale del coniglio, è stato osservato un leggero aumento dell'incidenza del riassorbimento precoce a 150 mg/kg/giorno (margine di esposizione dell'AUC di 5,6 volte). Sono state osservate variazioni viscerali fetali a 150 mg/kg/giorno (margine di esposizione all'AUC di 5,6 volte).

In uno studio di tossicità evolutiva pre-/post-natale volto a valutare gli effetti della somministrazione orale di rilzabrutinib, la tossicità sistemica materna (F0) NOAEL è stata considerata 50 mg/kg/giorno (HED 8,1 mg/kg/giorno). Il NOAEL per la tossicità neonatale/sviluppo F1 è stato considerato 150 mg/kg/giorno (HED 24,2 mg/kg/giorno) e i NOAEL per la tossicità del sistema parentale F1, la tossicità riproduttiva F1 e la tossicità embrionale F2 sono stati considerati 300 mg/kg/giorno (HED 48 mg/kg/giorno).

#### Altri studi di tossicità

Rilzabrutinib non ha mostrato alcun potenziale di fototossicità nel test di fototossicità della captazione rossa neutra 3T3 *in vitro*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460(i))  
Crospovidone (Tipo A) (E 1202)  
Sodio stearil fumarato

#### Film di rivestimento

Alcool polivinile (E 1203)  
Macrogol (E 1521)  
Biossido di titanio (E 171)  
Talco (E 553b)  
Giallo tramonto FCF (E 110)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione a temperatura. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio bianco, opaco, cloruro di polivinile (PVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) in un astuccio di cartone con simboli di sole/luna contenente 28 compresse rivestite con film.

Confezioni:

Ogni blister contiene 28 compresse rivestite con film.

Ogni blister contiene:

- 28 compresse rivestite con film
- 56 compresse rivestite con film (2 blister da 28)
- 196 compresse rivestite con film (7 blister da 28).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Nessun requisito speciale per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <https://www.ema.europa.eu>



## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
      LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
      UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve garantire che, in ogni Stato membro in cui WAYRILZ è commercializzato, tutti i pazienti che potrebbero utilizzare WAYRILZ abbiano accesso/ricevano il seguente materiale educativo:

- Scheda paziente (inclusa in ogni confezione, insieme al foglio illustrativo per il paziente)

### **1. Materiale educazione per il paziente:**

## 1.1 Scheda paziente

La scheda paziente è allineata con gli stampati del farmaco e comprende i seguenti elementi chiave:

- Rilzabrutinib non deve essere utilizzato da donne in gravidanza.
- Linguaggio che descrive come ridurre il potenziale rischio di esposizione durante la gravidanza basato su quanto segue:
  - Un test di gravidanza deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento con rilzabrutinib.
  - Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con rilzabrutinib e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.
  - Rilzabrutinib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale oppure che il partner maschile utilizzi un metodo barriera.
  - In caso di gravidanza durante il trattamento con rilzabrutinib, contatti immediatamente il medico curante.
- Contatti del prescrittore di rilzabrutinib.
- Le donne in età fertile devono essere invitate a parlare con il proprio professionista sanitario riguardo alla contraccezione durante l'assunzione di rilzabrutinib.
- Istruire il paziente a consultare il Foglio Illustrativo per ulteriori informazioni sulla sicurezza di rilzabrutinib.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA (con Blue Box)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

WAYRILZ 400 mg compresse rivestite con film  
rilzabrutinib

#### **2. DICHIARAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di rilzabrutinib

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene Giallo tramonto FCF (E 110).

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
196 compresse rivestite con film

#### **5. METODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/25/1974/001 28 compresse rivestite con film  
EU/1/25/1974/002 56 compresse rivestite con film  
EU/1/25/1974/003 196 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ESTERNO (senza Blue Box)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WAYRILZ 400 mg compresse rivestite con film  
rilzabrutinib

### 2. DICHIARAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di rilzabrutinib

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene Giallo tramonto FCF (E 110).

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

28 compresse rivestite con film

### 5. METODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

1. Premere e tenere premuto qui
2. Estrarre la scheda blister

Istruzioni per l'apertura:

[Immagine delle istruzioni di apertura]

Premere e tenere premuto il pulsante (1), mentre si estrae il blister (2).

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA



SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V.  
Paasheувelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****ASTUCCIO INTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

WAYRILZ 400 mg compresse rivestite con film  
rilzabrutinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Assumere una compressa per via orale due volte al giorno.

Giorno

Lun

Mar

Merc

Giov

Ven

Sab

Dom

Simbolo sole/luna

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**FOGLIO DEL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

WAYRILZ 400 mg  
rilzabrutinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## Scheda paziente

### **Informazioni di sicurezza importanti per le donne che assumono WAYRILZ (rilzabrutinib)**

Nome del medico curante: \_\_\_\_\_

Numero di telefono del medico curante: \_\_\_\_\_

#### **Gravidanza**

- Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con rilzabrutinib, contatti immediatamente il medico curante.
- Un test di gravidanza deve essere fatto prima di assumere questo medicinale.
- Informi il medico prima di assumere questo medicinale se è in gravidanza, pensa di poterlo essere o sta pianificando una gravidanza.

#### **Contraccettivo**

- Non è noto se rilzabrutinib interferisca con l'efficacia dei contraccettivi ormonali.
- Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con questo medicinale e per 1 mese dopo averlo assunto, al fine di evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale.
- Informi il medico se sta assumendo un contraccettivo ormonale.

*Per Informazioni aggiuntive riguardo alla sicurezza di rilzabrutinib, faccia riferimento al foglio illustrativo per il paziente*

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **WAYRILZ 400 mg compresse rivestite con film** rilzabrutinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è WAYRILZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere WAYRILZ
3. Come prendere WAYRILZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare WAYRILZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è WAYRILZ e a cosa serve**

WAYRILZ contiene il principio attivo rilzabrutinib. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della tirosin-chinasi di Bruton.

WAYRILZ è usato per trattare adulti con trombocitopenia immune (ITP) quando i trattamenti precedenti per la ITP non hanno funzionato abbastanza bene. La ITP è una malattia autoimmune, in cui il sistema immunitario stesso dell'organismo attacca e distrugge le piastrine nel sangue, causa affaticamento e aumenta il rischio di sanguinamento. Le piastrine sono necessarie per aiutare a creare coaguli e arrestare il sanguinamento.

La sostanza attiva di WAYRILZ, rilzabrutinib, agisce bloccando la tirosin-chinasi di Bruton, una proteina presente nell'organismo che svolge un ruolo nel sistema immunitario (le difese dell'organismo). Bloccando questa proteina, WAYRILZ può ridurre la distruzione delle piastrine del sangue e contribuire ad aumentare il numero di piastrine sane nell'organismo. Questo aiuta a ridurre il rischio di sanguinamento.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere WAYRILZ**

##### **Non prenda WAYRILZ**

- se è allergico a rilzabrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

## Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista se:

- ha una infezione o se contrae spesso infezioni
- se ha problemi al fegato
- soffre di una patologia cardiaca nota come sindrome congenita del QT corto o ha una storia familiare di questa sindrome. L'assunzione di rilzabrutinib potrebbe peggiorare questa patologia.

## Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale in questa fascia di età non sono note.

## Altri medicinali e WAYRILZ

Informi il medico, farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare se sta assumendo uno dei seguenti, ma non solo. Questo perché rilzabrutinib può influire sull'azione di altri medicinali. Inoltre, altri medicinali possono influire sull'azione di rilzabrutinib.

- Medicinali che possono aumentare la concentrazione di rilzabrutinib nel sangue e quindi aumentare gli effetti collaterali
  - Ritonavir, itraconazolo e fluconazolo (usati per trattare infezioni virali e fungine)
  - Claritromicina ed eritromicina (usati per trattare infezioni batteriche)
  - Verapamil e diltiazem (usati per trattare una pressione sanguigna elevata)
- Medicinali che possono ridurre la concentrazione di rilzabrutinib nel sangue e quindi ridurre l'efficacia
  - Rifampicina (usata per trattare infezioni batteriche)
  - Carbamazepina e fenitoina (che è un anticonvulsivante e stabilizzatore dell'umore)
  - Inibitori di pompa protonica, come omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo (usati per trattare il reflusso acido o il bruciore di stomaco)
    - Se è necessario un trattamento con un agente riducente l'acidità gastrica, prendere in considerazione l'uso di un medicinale che blocca H<sub>2</sub>, come famotidina e cimetidina o antiacidi (utilizzati per il trattamento del reflusso acido). Assuma rilzabrutinib almeno 2 ore prima di assumere questi medicinali.
- Medicinali la cui concentrazione può aumentare a causa di rilzabrutinib e quindi possono incrementare i loro effetti collaterali. Deve prestare attenzione quando assume questi medicinali con rilzabrutinib.
  - Midazolam (usato per trattare crisi epilettiche (convulsioni) o epilessia)
  - Ciclosporina e tacrolimus (usati per ridurre le reazioni immunitarie e prevenire il rigetto degli organi)
  - Digossina (usata per trattare ritmi cardiaci anormali o aritmie)
- Medicinali che possono essere meno efficaci quando assunti con rilzabrutinib
  - Contraccettivi ormonali. Non è noto se rilzabrutinib interferisca con l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Deve prendere in considerazione forme di contraccezione alternative o aggiuntive.

## WAYRILZ e il cibo

Non prenda questo medicinale con pompelmo, con carambola e prodotti contenenti questi frutti e con arance amare. Questo perché possono aumentare la quantità di questo medicinale nel sangue.

## Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non sono disponibili informazioni sull'uso di questo medicinale in gravidanza nella specie umana. Un test di gravidanza deve essere fatto prima di iniziare ad assumere questo medicinale. Si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale se è incinta, se sospetta di essere incinta o sta programmando di avere un bambino.

Questo medicinale non deve essere utilizzato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi. Se resta incinta durante il trattamento con rilzabrutinib, contatti immediatamente il medico curante.

Non è noto se rilzabrutinib interferisca con l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per un mese dopo aver ricevuto questo medicinale per evitare di rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale. Informi il suo medico se sta assumendo contraccettivi ormonali.

### Allattamento

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Se sta allattando al seno o sta pianificando l'allattamento, si rivolga al medico prima di usare questo medicinale; Lei e il medico dovreste decidere se deve allattare al seno o se Le sarà somministrato questo medicinale, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio di questo medicinale per la madre.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se avverte capogiri dopo aver assunto questo medicinale, deve evitare di guidare veicoli o usare macchinari.

### **WAYRILZ contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, ovvero essenzialmente "senza sodio".

### **WAYRILZ contiene giallo tramonto FCF (E110)**

Giallo tramonto FCF aluminium lake è un agente colorante che può causare reazioni allergiche.

## **3. Come prendere WAYRILZ**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Quanto assumerne**

La dose raccomandata è 400 mg due volte al giorno (una compressa da 400 mg due volte al giorno).

Non modifichi la dose o interrompa l'assunzione di questo medicinale a meno che non glielo dica il medico o il farmacista.

### **Assunzione di questo medicinale**

- Può prendere questo medicinale con o senza cibo. Se durante il trattamento si verificano diarrea, nausea o dolore alla zona dello stomaco (addominale), assumere il farmaco durante i pasti può ridurre questi effetti collaterali.
- Assuma le compresse all'incirca alla stessa ora ogni giorno.
- Deglutisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua. Non tagli, schiacci o mastichi le compresse.

### **Se prende più WAYRILZ di quanto deve**

Se prende più di quanto deve, si rivolga al medico o al farmacista. Potrebbe manifestare possibili effetti collaterali (vedere paragrafo 4).

### **Se dimentica di prendere WAYRILZ**



- Se salta una dose, la prenda non appena se ne ricorda lo stesso giorno e torni al programma regolare il giorno successivo.
- La dose saltata e la successiva dose regolare programmata devono essere assunte a più di 2 ore di distanza.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se non è sicuro/a, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per sapere quando assumere la dose successiva.

### **Se interrompe l'assunzione di WAYRILZ**

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti collaterali gravi** – non comuni (possono interessare più di 1 persona su 100)

Informi immediatamente il medico se ha uno dei seguenti effetti collaterali gravi:

- COVID-19. I sintomi includono febbre, brividi, tosse, respirazione difficoltosa, mal di gola o nuova perdita di sapore e odore.
- Infezione dei polmoni (infezione polmonare). I sintomi includono sensazione di mancanza di respiro, dolore toracico e tosse che produce muco di colore alterato.

### **Altri effetti collaterali**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Frequenti feci liquide (diarrea)
- Infezioni del naso e della gola (nasofaringite)
- Sensazione di malessere allo stomaco (nausea)
- Cefalea
- Dolore allo stomaco (addominale)
- COVID-19
- Dolore articolare (artralgia)

**Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Infezione dei polmoni (infezione polmonare)
- Sensazione di capogiro
- Vomito
- Indigestione (dispepsia)
- Tosse
- Eruzione cutanea

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta effetti collaterali, si rivolga al medico. Questo include qualsiasi possibile effetto collaterale non elencato in questo foglietto illustrativo. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendix V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare WAYRILZ**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla confezione dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione a specifica temperatura. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene WAYRILZ**

- Il principio attivo è rilzabrutinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di rilzabrutinib.

Gli altri componenti sono:

- Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E 460(i)), crospovidone (tipo A) (E 1202), sodio stearil fumarato.
- Rivestimento della compressa: alcool polivinilico (E 1203), macrogol (E 1521), titanio diossido (E 171), talco (E 553b), giallo tramonto FCF (E 110) (vedere paragrafo 2 WAYRILZ contiene giallo tramonto FCF (E110)).

### **Descrizione dell'aspetto di WAYRILZ e contenuto della confezione**

WAYRILZ è una compressa rivestita con film arancione, a forma di capsula, di dimensioni di 16,6 x 8,1 mm, contrassegnata con "P" su un lato e "400" sull'altro lato.

WAYRILZ è fornito in una confezione blister contenente 28 compresse rivestite con film in un astuccio di cartone. Su ogni blister ci sono simboli di sole/luna che aiutano ad assumere la dose all'ora giusta: il sole per la dose del mattino e la luna per la dose della sera. Entrambe le confezioni con il sole e con la luna contengono lo stesso medicinale.

Ogni confezione contiene 28 compresse rivestite con film in 1 confezione, 56 compresse rivestite con film in 2 confezioni o 196 compresse rivestite con film in 7 confezioni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 P.A.  
Amsterdam  
Paesi Bassi

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**Repubblica ceca**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis, AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Industrie di Sanofi Winthrop  
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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

Tel: +371 6 616 47 50

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>