

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WAYRILZ 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rilzabrutinib 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110) 0,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de culoare portocalie, în formă de capsulă, cu dimensiunea de 16,6 x 8.1 mm, inscripționat cu „P” pe o față și cu „400” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

WAYRILZ este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și continuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze

Doza recomandată este de 400 mg rilzabrutinib de două ori pe zi.

Utilizarea în asociere cu inhibitori sau inductori ai CYP3A și medicamente care reduc secreția gastrică

Recomandarea de utilizare în asociere cu inhibitori sau inductori ai enzimei 3A a citocromului P450 (CYP3A) și cu medicamente care reduc secreția gastrică este prezentată în Tabelul 1 (vezi pct. 4.5).

Tabelul 1: Utilizarea cu inhibitori sau inductori ai CYP3A și medicamente care reduc secreția gastrică

	Medicament administrat concomitent	Utilizare recomandată
Inhibitori ai CYP3A	Inhibitor puternic și moderat al CYP3A	Evitați administrarea rilzabrutinib în asociere cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A. Dacă acești inhibitori vor fi utilizați de scurtă durată (cum sunt medicamentele pentru tratarea infecțiilor pentru o durată de până la șapte zile), întrerupeți administrarea rilzabrutinib.
		Evitați administrarea concomitentă cu rilzabrutinib a grapefruitului, fructului stea (carambola) și a produselor care conțin aceste fructe, precum și a portocalelor de Sevilla, deoarece acestea conțin inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A.
	Inhibitor slab al CYP3A	Fără ajustarea dozei.
Inductori ai CYP3A	Inductori puternici și moderați ai CYP3A	Evitați administrarea rilzabrutinib în asociere cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A.
	Inductor slab al CYP3A	Fără ajustarea dozei.
Medicamente care reduc aciditatea gastrică	Inhibitori ai pompei de protoni (IPP)	Evitați administrarea rilzabrutinib în asociere cu IPP.
	Antagoniști ai receptorilor H2 sau antiacide	Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care reduce aciditatea gastrică, trebuie avută în vedere utilizarea unui antagonist ai receptorilor H2 (H2RA) sau a unui antiacid. Administrați rilzabrutinib cu cel puțin 2 ore înainte de a administra H2RA sau antiacidul.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză de rilzabrutinib, pacienții trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil în aceeași zi, cu revenirea la schema de administrare uzuală în ziua următoare. Doza omisă și următoarea doză uzuală trebuie administrate la interval de peste 2 ore. Nu trebuie administrate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu rilzabrutinib trebuie întrerupt după 12 săptămâni de tratament dacă numărul de trombocite nu a crescut la un nivel suficient pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Rilzabrutinib nu a fost evaluat în studii clinice la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh). Rilzabrutinib nu a fost evaluat în studii clinice la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh). Rilzabrutinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh) sau severă (Clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rilzabrutinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu PTI nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Rilzabrutinib este pentru administrare pe cale orală.

Comprimatele pot fi administrate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). La pacienții care prezintă simptome gastro-intestinale, administrarea rilzabrutinibului împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi cu apă. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, sfărâmate sau mestecate pentru a asigura administrarea corectă a întregii doze.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave

În timpul studiilor clinice au fost raportate infecții grave (inclusiv bacteriene, virale sau fungice) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și tratați corespunzător.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu rilzabrutinib (vezi pct. 4.6). La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie exclusă prezența sarcinii înainte de inițierea tratamentului.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), nu trebuie administrat rilzabrutinib (vezi pct. 5.2). Concentrațiile serice ale bilirubinei și transaminazelor trebuie evaluate la momentul inițial și conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului cu rilzabrutinib. În cazul pacienților care prezintă valori anormale ale testelor hepatice după administrarea rilzabrutinib, continuați monitorizarea anomaliilor testelor hepatice, precum și a semnelor și simptomelor clinice, conform indicațiilor clinice.

Scurtarea intervalului QT

În studiile clinice efectuate la pacienți cu PTI, nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale intervalului QTc. Într-un studiu aprofundat privind intervalul QT, rilzabrutinib a produs o scurtare a intervalului QTc (vezi pct. 5.1). Deși mecanismul care stă la baza acestei constatări și relevanța sa pentru siguranță nu sunt cunoscute, medicii trebuie să fie prudenți atunci când prescriu rilzabrutinib la pacienții cu risc de scurtare suplimentară a duratei intervalului QTc (de exemplu, sindromul de interval QT scurt congenital sau la pacienții cu antecedente familiale de astfel de sindrom).

Excipienți

Galben amurg FCF

Acest medicament conține colorant azoic galben amurg FCF lac de aluminiu (E110), care poate provoca reacții alergice.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rilzabrutinib este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A.

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de rilzabrutinib

Administrarea rilzabrutinib în asociere cu un inhibitor moderat sau puternic al CYP3A crește concentrațiile plasmatice ale rilzabrutinibului. Concentrațiile crescute de rilzabrutinib pot crește riscul de reacții adverse la rilzabrutinib.

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea în asociere cu un inhibitor puternic al CYP3A (ritonavir) a crescut C_{max} al rilzabrutinibului de aproximativ 5 ori și ASC de 8 ori la subiecții sănătoși.

Evitați administrarea în asociere cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A (de exemplu ritonavir, claritromicină, itraconazol, eritromicină, fluconazol, verapamil, diltiazem) cu rilzabrutinib. Dacă acești inhibitori vor fi utilizați de scurtă durată (cum sunt medicamentele pentru tratarea infecțiilor pentru o durată de șapte zile sau mai puțin), întrerupeți administrarea rilzabrutinibului (vezi pct. 4.2).

Evitați administrarea concomitentă cu rilzabrutinib a grapefruitului, fructului stea (carambola) și a produselor care conțin aceste fructe, precum și a portocalelor de Sevilla, deoarece acestea conțin inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A.

Inhibitori ai glicoproteinei-P (gp-P)

După administrarea rilzabrutinibului în asociere cu un inhibitor puternic al gp-P (chinidină), s-a observat o creștere modestă a expunerii la rilzabrutinib, considerată nesemnificativă din punct de vedere clinic, cu 12,7% pentru ASC, comparativ cu rilzabrutinib administrat în monoterapie.

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale rilzabrutinibului

Administrarea rilzabrutinib în asociere cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A scade concentrațiile plasmatice de rilzabrutinib. Administrarea în asociere cu un IPP scade concentrațiile

plasmatică ale rilzabrutinibului. Scăderea concentrațiilor plasmatică ale rilzabrutinibului poate reduce eficacitatea rilzabrutinibului.

Inductori ai CYP3A

Administrarea în asociere cu un inductor puternic al CYP3A (rifampicină) a scăzut C_{max} și ASC ale rilzabrutinibului cu aproximativ 80% la subiecții sănătoși.

Evitați administrarea rilzabrutinibului în asociere cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A (de exemplu carbamazepină, rifampicină, fenitoină) (vezi pct. 4.2).

Medicamente care reduc secreția gastrică

Solubilitatea rilzabrutinibului scade odată cu creșterea pH-ului. Administrarea în asociere cu un IPP (esomeprazol) a scăzut ASC a rilzabrutinibului cu 51% la subiecții sănătoși. Administrarea rilzabrutinibului în asociere cu un antagonist ai receptorilor H₂ (H₂RA) (famotidină) a redus ASC a rilzabrutinibului cu aproximativ 36% și nu s-a observat nicio modificare semnificativă a expunerii la rilzabrutinib dacă rilzabrutinib a fost administrat cu cel puțin 2 ore înainte de famotidină.

Evitați administrarea rilzabrutinibului în asociere cu IPP. Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care reduce aciditatea gastrică, trebuie luată în considerare utilizarea unui H₂RA. Rilzabrutinib trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de a lua un H₂RA (vezi pct. 4.2). Efectul creșterii pH-ului gastric cu antiacide asupra farmacocineticii rilzabrutinibului nu a fost studiat și poate fi similar cu cel observat în cazul famotidinei (H₂RA). Prin urmare, se recomandă să luați rilzabrutinib cu cel puțin 2 ore înainte de a lua antiacidul.

Medicamente care pot avea concentrații plasmatică modificate ale rilzabrutinibului

Substraturi ale CYP3A

Rilzabrutinib este atât un inhibitor, cât și un inductor *in vitro* al enzimei CYP3A4. Administrarea în asociere a unei doze unice de 400 mg rilzabrutinib cu un substrat CYP3A (midazolam) a crescut expunerea la substrat de 1,7 ori la subiecții sănătoși. Când midazolam a fost administrat la 2 ore după doza de rilzabrutinib, a existat o creștere de aproximativ 2,2 ori a expunerii la midazolam. Efectul unei scheme terapeutice cu doze multiple de rilzabrutinib asupra activității CYP3A4 nu a fost evaluat în studiile clinice. Este necesară prudență în cazul administrării concomitente de rilzabrutinib și substraturi ale CYP3A cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporină).

Substraturi ale transportorului

In vitro, rilzabrutinib a demonstrat un potențial de inhibare a transportorilor gp-P, BCRP și OATP1B3. Există un risc posibil de interacțiuni medicamentoase, prin urmare, este necesară prudență atunci când rilzabrutinib este administrat concomitent cu substraturi sensibile la gp-P, BCRP sau OATP1B3 cu un indice terapeutic mic (de exemplu digoxină, ciclosporină, tacrolimus) (vezi pct. 5.2).

Contraceptive hormonale

Efectul rilzabrutinibului asupra concentrațiilor plasmatică ale contraceptivelor hormonale nu este cunoscut. Prin urmare, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă alternativă sau suplimentară de contracepție foarte eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după întreruperea tratamentului cu rilzabrutinib (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu rilzabrutinib și timp de 1 lună după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.5 privind posibila interacțiune cu contraceptivele hormonale). Prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului.

Sarcina

Rilzabrutinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Pe baza studiilor non-clinice disponibile la animale, poate exista un risc pentru făt (vezi pct. 5.3). Nu există date disponibile privind utilizarea rilzabrutinib la femeile gravide.

Alăptarea

Nu există date disponibile privind prezența rilzabrutinibului sau a metaboliților săi în laptele matern, efectele asupra producției de lapte sau asupra sugarului alăptat. Nu se pot trage concluzii cu privire la siguranța utilizării rilzabrutinibului în timpul alăptării. Rilzabrutinibul trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă beneficiile potențiale pentru mamă depășesc riscurile potențiale, inclusiv cele pentru copilul alăptat.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul rilzabrutinibului asupra fertilității la om. Efectele rilzabrutinibului asupra fertilității masculine și feminine au fost studiate la șobolani la doze de până la 300 mg/kg/zi [Doza umană echivalentă (HED) 48 mg/kg/zi]. Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rilzabrutinib poate avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți care au utilizat rilzabrutinib s-au raportat amețeli ușoare, care trebuie luate în considerare la evaluarea capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost diaree (34,5%), greață (25,4%), cefalee (18,3%), COVID-19 (15,5%), dureri abdominale (15,8%), artralgie (11,3%), și rinofaringită (11,6%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu rilzabrutinib, care au apărut fiecare la 2 pacienți (0,7%), au fost diaree, greață, cefalee și pneumonie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Cu excepția cazului în care se specifică altfel, următoarele frecvențe ale reacțiilor adverse se bazează pe cei 284 de pacienți cu PTI expuși la rilzabrutinib în studiile clinice de fază 1/2 și fază 3 (vezi pct. 5.1). Durata mediană a expunerii a fost de 6,6 luni (interval: <1 lună până la 70,8 luni).

Reacțiile adverse sunt organizate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) pentru fiecare termen preferat în cadrul MedDRA. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență în cadrul fiecărui standard de îngrijire și prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Lista tabelară a reacțiilor adverse la medicament

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență (toate gradele)
Infecții și infestări	COVID-19	Foarte frecvente
	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Pneumonie*	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeli	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale (GI)	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente

*Din cauza a 2 cazuri de aspergiloză

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În rândul pacienților expuși la rilzabrutinib, cele mai frecvente reacții adverse de tip infecție au fost COVID-19 (15,5%) și rinofaringită (11,6%). Majoritatea infecțiilor au fost de gradul 1 sau 2 și s-au remis în decurs de 8 zile. Pentru cei care au prezentat o reacție adversă de tip infecție, timpul median până la debut a fost de 2,9 luni (interval: 1 zi; 41,7 luni). În cadrul studiului LUNA-3 în regim dublu-orb, infecțiile de grad 2 sau mai mare au apărut la 17,3% și 14,5% în grupul tratat cu rilzabrutinib și, respectiv, în grupul la care s-a administrat placebo. Infecțiile de grad 3 sau mai mare au apărut la 3,8% în grupul tratat cu rilzabrutinib și la niciunul în grupul la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului LUNA-3 în regim dublu-orb, reacțiile adverse grave de gradul 3 sau mai mare ale infecției au apărut la 2 (1,5%) pacienți din grupul tratat cu rilzabrutinib, inclusiv un caz letal de pneumonie cauzată de aspergiloză și COVID-19 și niciunul din grupul la care s-a administrat placebo.

Tulburări gastro-intestinale

În rândul pacienților expuși la rilzabrutinib, cele mai frecvente reacții adverse GI au fost diareea (34,5%), greața (25,4%) și durerea abdominală (15,8%). Majoritatea reacțiilor adverse GI au fost de gradul 1 și s-au remis într-un interval de timp cu o durată mediană de 19 zile pentru greață, 12 zile pentru durere abdominală și aproximativ 7 zile pentru diaree. Pentru cei care au prezentat o reacție adversă GI, timpul median până la debut pentru tulburările GI a fost de 4 zile (interval: 1 zi; 12,7 luni).

Erupție cutanată tranzitorie

La pacienții expuși la rilzabrutinib, erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv erupția cutanată maculo-papulară, erupția cutanată papulară, erupția cutanată eritematoasă, erupția cutanată tranzitorie pruritică, eritem, eritemul nodos, urticaria) nu au fost grave. Toate au fost de gradul 1 sau 2. Pentru cei care au prezentat o reacție adversă de tip erupție cutanată tranzitorie, timpul median până la debut a fost de 3,4 luni (interval: 6 zile; 57,7 luni).

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre pacienții expuși la rilzabrutinib (n=284), 51 (17,9%) pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste. La acești pacienți vârstnici, 2 (3,9%) pacienți au prezentat ca eveniment advers pneumonie. La pacienții cu vârsta sub 65 de ani, 3 (1,3%) pacienți au prezentat evenimente adverse grave precum pneumonie și COVID-19.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu rilzabrutinib. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și tratamentul simptomatic adecvat imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Tirozin kinaza Bruton (BTK) este o moleculă de semnalizare intracelulară a limfocitelor B și a celulelor sistemului imun înăscut. În limfocitele B, semnalizarea BTK are ca rezultat supraviețuirea, proliferarea și maturarea acestora. În celulele sistemului imun înăscut, BTK participă la căile inflamatorii care includ semnalizarea receptorilor toll-like, semnalizarea receptorului Fc gamma și activarea inflamazomului NLRP3.

Rilzabrutinib este un inhibitor selectiv, covalent, reversibil al BTK, cu un timp de remanență adaptat la BTK pentru a reduce efectele în afara țintei. În PTI, rilzabrutinibul mediază efectul său terapeutic prin modularea multi-imună prin inhibarea activării limfocitelor B, întreruperea fagocitozei mediate de FcγR și o posibilă ameliorare a inflamației cronice asociate cu PTI.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

În „Studiul QT aprofundat”, administrarea concomitentă a 400 mg rilzabrutinib și a inhibitorului CYP3A (ritonavir) a determinat o expunere plasmatică de 8 ori mai mare decât cea a rilzabrutinibului administrat în monoterapie. În aceste condiții, nu a existat nicio prelungire a intervalului QTc mediu până la niciun efect clinic relevant. În același studiu, a fost observată o scurtare dependentă de concentrație a intervalului QTc, cu o scurtare maximă de -10,2 ms (Î 90%: -12,24; -8,16) după doza supratherapeutică (combinație de rilzabrutinib și ritonavir 100 mg)]. Scurtarea a fost mai mică [-7,3 ms (Î 90%: -9,33, -5,19)] la doza de rilzabrutinib 400 mg de două ori pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea rilzabrutinibului la pacienții adulți cu trombocitopenie imună primară persistentă sau cronică (PTI) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-

orb (DO), controlat cu placebo, cu grupuri paralele, constând din 24 de săptămâni de tratament în regim orb, urmat de o perioadă în regim deschis (RD) de 28 de săptămâni și o perioadă de extensie pe termen lung (LTE) în ambele perioade, dintre care tuturor pacienților li s-a administrat rilzabrutinib (studiul LUNA 3). În acest studiu au fost înrolați pacienți care nu au avut un răspuns susținut la imunoglobulină intravenoasă (IgIV/anti-D) sau la corticosteroid (CS) sau care au avut o intoleranță documentată sau un răspuns insuficient la la oricare dintre terapiile standard adecvate pentru PTI.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 la rilzabrutinib sau placebo, iar randomizarea a fost stratificată în funcție de splenectomia anterioară și severitatea trombocitopeniei.

Medicamentele administrate concomitent pentru PTI [CS oral și/sau agonist al receptorilor trombopoietinei (TPO-RA)] au fost permise la doze stabile cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea studiului și pe toată durata DO. A fost permisă terapia de urgență.

Numai pacienții care au răspuns în primele 12 săptămâni ale perioadei DO au putut continua tratamentul DO până în Săptămâna 24 înainte de a intra în perioada RD. Persoanele care nu au răspuns au putut intra în perioada RD în Săptămâna 13 sau au putut întrerupe participarea la studiu. După finalizarea perioadei RD, pacienții eligibili au putut continua perioada LTE.

În studiul LUNA 3, 202 pacienți au fost randomizați și tratați, 133 în grupul cu rilzabrutinib și 69 în grupul cu placebo. La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 47 de ani (interval: 18 până la 80 de ani), 62,9% erau femei, 61,9% erau caucazieni și 31,7% asiatici. Dintre cei 202 pacienți, 15,8% (rilzabrutinib) și 21,7% (placebo) aveau vârsta de 65 ani și peste, în timp ce 4,5% (rilzabrutinib) și 4,3% (placebo) aveau vârsta de 75 ani și peste.

La momentul inițial, majoritatea pacienților (92,6%) prezentau PTI cronică, cu un timp median de la diagnosticul de PTI de 7,69 ani (interval: 0,3, 52,2 ani) și 27,7% efectuaseră splenectomie. Valoarea mediană a numărului de trombocite a fost de 15 300/μl, iar 48% dintre pacienți au prezentat valori sub 15 000/μl. Douăzeci și patru (11,9%) de pacienți au avut doar un tratament anterior și 178 (88,1%) de pacienți au avut ≥ 2 tratamente anterioare. Numărul median de terapii anterioare, inclusiv splenectomie, a fost de 4 (interval: 1 până la 15). Tratamentele anterioare pentru – PTI au variat, cele mai frecvente tratamente anterioare fiind CS (95,5%), TPO-RA (68,8%), IgIV sau imunoglobuline anti-D (55,4%) și anticorp monoclonal anti-CD20/rituximab (35,1%). În plus, la momentul inițial, 65,8% dintre pacienți au primit atât CS, cât și TPO-RA. Caracteristicile inițiale au fost, în general, similare în ambele grupuri.

În timpul perioadei DO, durata mediană a expunerii a fost de 98 de zile (interval: 22 până la 182) și de 84 de zile (interval: 17 până la 173) pentru grupul tratat cu rilzabrutinib și, respectiv, grupul la care s-a administrat placebo. Durata cumulată a expunerii la tratament a fost de 44,3 ani-participanți și 17,9 ani-participanți pentru grupul de tratament cu rilzabrutinib și, respectiv, grupul placebo. Toți pacienții tratați cu rilzabrutinib au primit 400 mg de două ori pe zi. În plus, 39,8% dintre pacienți au primit rilzabrutinib fără CS sau TPO-RA, 25,6% au primit rilzabrutinib și CS, 18,8% au primit rilzabrutinib și TPO-RA și 15,8% au primit rilzabrutinib și atât CS cât și TPO-RA.

În timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei DO, 85 (63,9%) pacienți din grupul tratat cu rilzabrutinib și 22 (31,9%) pacienți din grupul placebo au răspuns la tratament prin creșterea numărului de trombocite (≥ 50 000/μl sau între 30 000/μl și < 50 000/μl și dublu față de momentul inițial). În rândul pacienților care au răspuns în timpul perioadei DO, timpul median până la obținerea răspunsului plachetar a fost de 15 zile pentru grupul tratat cu rilzabrutinib și, respectiv, 50 de zile pentru grupul la care s-a administrat placebo. Cei care au obținut un răspuns al numărului de trombocite până în săptămâna 13 au fost eligibili pentru a continua perioada DO. Cincizeci și cinci (41,4%) și 55 (79,7%) pacienți din grupurile tratate cu rilzabrutinib și, respectiv, cu placebo, au întrerupt perioada DO din cauza neîndeplinirii criteriilor prestabilite de răspuns plachetar și/sau din cauza lipsei de răspuns conform evaluării investigatorului. Aceștia au fost considerați eșec la tratament în analiza criteriului final principal de evaluare.

În studiul LUNA 3, criteriul final principal de evaluare a fost răspunsul plachetar durabil. Un răspuns plachetar persistent a fost definit ca menținerea unui număr de trombocite $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 8 din ultimele 12 săptămâni ale perioadei DO de 24 săptămâni în absența terapiei de salvare. Proporția de pacienți care au obținut un răspuns durabil a fost semnificativ mai mare în grupul cu rilzabrutinib (23,3%) comparativ cu grupul placebo (0%) în timpul perioadei DO (vezi Tabelul 3 și Figura 1 pentru rezultatele studiului). Un procent numeric mai mare de pacienți care au primit rilzabrutinib concomitent cu CS și/sau TPO-RA au prezentat un răspuns plachetar persistent (27,5%) în comparație cu cei care au luat rilzabrutinib în monoterapie (17%).

Criteriile secundare cheie de evaluare au inclus persistența răspunsului plachetar, debutul răspunsului clinic, utilizarea terapiei de urgență și rezultatele raportate de pacient legate de fatigabilitate și sângerare (vezi Tabelul 3 pentru rezultatele studiului).

Tabelul 3: Rezultatele studiului LUNA 3 în timpul perioadei DO de 24 săptămâni – Populația adultă ITT

Rezultatele studiului	Statistică	Rilzabrutinib 400 mg de două ori pe zi (N=133)	Placebo (N=69)
Răspuns plachetar persistent¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	ÎI 95%	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Diferența de risc (ÎI 95%) față de placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	Valoarea p < 0,0001		
Număr de săptămâni cu răspuns plachetar			
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ sau între $30\,000/\mu\text{l}$ și $< 50\,000/\mu\text{l}$ ²	LS ⁴ Medie (ES)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Diferența medie (ES) față de placebo	6,46 (0,782)	
	ÎI 95%	4,923, 7,990	
	Valoarea p < 0,0001		
$\geq 30000/\mu\text{l}$ ³	Media LS (ES)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Diferența medie (ES) față de placebo	6,31 (0,776)	
	ÎI 95%	4,787, 7,831	
	Valoarea p < 0,0001		
Timpul până la primul răspuns plachetar²	Numărul mediu de zile până la primul răspuns plachetar (ÎI 95%)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Risc relativ (ÎI 95%) comparativ cu placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	Valoarea p < 0,0001		
Necesitatea terapiei de urgență	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Numărul mediu de zile până la prima utilizare a terapiei de salvare (ÎI 95%)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)

	Risc relativ (Î 95%) comparativ cu placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	Valoarea p = 0,0007		
Modificarea față de momentul inițial a scorului de sângerare în PTI (IBLS)⁷ în săptămâna 25	Media LS (ES)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Diferența medie (ES) față de placebo	-0,087 (0,0251)	
	Î 95%	-0,1358, -0,0373	
	Valoarea p = 0,0006		

¹ Definită ca proporția de participanți care pot atinge un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pentru $\geq$ două treimi din cel puțin 8 măsurători săptămânale programate ale trombocitelor în timpul ultimelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament orb de 24 de săptămâni în absența terapiei de salvare, cu condiția ca cel puțin 2 măsurători săptămânale programate ale trombocitelor să fie $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ în ultimele 6 săptămâni ale perioadei de tratament orb de 24 săptămâni

² Număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ sau între $30\ 000/\mu\text{l}$ și $< 50\ 000/\mu\text{l}$ și cel puțin dublu față de valoarea inițială în absența terapiei de urgență.

³ Număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ și cel puțin dublu față de valoarea inițială în absența terapiei de salvare.

⁴ LS: Cel mai mic pătrat

⁵ NR: Nu s-a realizat

⁶ Scala de Sângerare pentru PTI (IBLS) este un chestionar de evaluare a sângerării, cu scoruri cuprinse între 0 și 2, scorurile mai mari indicând o sângerare mai pronunțată; medie în toate zonele anatomice.

După perioada DO, 180 de pacienți au intrat în perioada RD (115 pacienți din grupul cu rilzabrutinib și 65 de pacienți din grupul cu placebo în perioada DO) cu o durată cumulativă a expunerii la tratament de 75,6 ani-participanți. Dintre acești 180 de pacienți, 115 pacienți au finalizat perioada de 28 de săptămâni a perioadei RD.

În perioada RD, 14/65 (21,5%) pacienți din grupul cu placebo au obținut un răspuns persistent după ce au fost expuși la rilzabrutinib, iar 10/84 (11,9%) pacienți din grupul cu rilzabrutinib au obținut un răspuns persistent în pofida faptului că în timpul perioadei DO, nu au obținut un răspuns persistent.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rilzabrutinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în PTI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valoarea medie a $C_{\max}$ (%CV) și ASC_{24h} (%CV) la starea de echilibru a fost estimată la 150 ng/ml (56%) și, respectiv, 1540 ng.h/ml (57,5%) pentru populația cu PTI. Acumularea, reflectată de modificarea proporțională a concentrațiilor mediane maxime, a fost de 1,3 ori după administrarea dozei de 400 mg de două ori pe zi. Rilzabrutinib prezintă creșteri ale expunerii aproximativ proporționale cu doza în intervalul de doze cuprins între 300 mg și 600 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a rilzabrutinib a fost de 4,73%. Timpul median până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de rilzabrutinib ($T_{\max}$) a fost de 0,5 până la 2,5 ore.

Efectul alimentelor

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic ale ASC sau $C_{\max}$ pentru rilzabrutinib după administrarea unui singur comprimat de 400 mg împreună cu o masă bogată în grăsimi, cu conținut caloric ridicat, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. $T_{\max}$ rezultat a fost întârziat cu 1,5 ore.

Distribuție

Volumul de distribuție în faza terminală (V_z) după administrarea intravenoasă este de 149 l. Legarea rilzabrutinib de proteinele plasmatice *in vitro* este de 97,5%, în principal legată de albumina serică umană, iar raportul sânge-plasmă este de 0,786.

Metabolizare

Rilzabrutinib este metabolizat predominant de enzimele CYP3A.

Eliminare/Excreție

Rilzabrutinib este eliminat rapid din plasmă, cu un $t_{1/2}$ de aproximativ 3 până la 4 ore.

După administrarea unei doze unice de 400 mg de rilzabrutinib marcat cu ^{14}C , radioactivitatea a fost excretată predominant în materiile fecale (~86%) și într-o măsură mai mică în urină (~5%) și în bilă (~6%). Aproximativ 0,03% din rilzabrutinib este excretat nemodificat în urină.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice (FC) populațională, sexul biologic, greutatea corporală (interval 36-140 kg), rasa/etnia și vârsta (interval 12-80 ani) nu au avut niciun efect semnificativ asupra FC rilzabrutinibului. Farmacocinetica rilzabrutinibului la populațiile chineză și japoneză este similară cu cea a populației caucaziene.

Insuficiență hepatică

Expunerea la rilzabrutinib a crescut de aproximativ 1,5 ori în cazul insuficienței hepatice ușoare (clasa A Child-Pugh) și de aproximativ 4,5 ori în cazul insuficienței hepatice moderate (clasa B Child-Pugh). Rilzabrutinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh).

Insuficiență renală (IR)

Pacienții cu insuficiență renală ușoară (60-90 ml/min) sau moderată (30-60 ml/min) au participat la studiile clinice cu rilzabrutinib. Analiza farmacocinetică populațională sugerează că insuficiența renală ușoară sau moderată nu influențează expunerea la rilzabrutinib.

Inhibarea transportorului

S-a demonstrat *in vitro* că rilzabrutinib este un substrat al gp-P și, într-o măsură mai mică, este un substrat al BCRP. Rilzabrutinib nu a fost un substrat pentru OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 sau BSEP. Rilzabrutinib a prezentat *in vitro* un potențial de inhibare a gp-P, OATP1B1, OATP1B3 și BSEP. Cu toate acestea, simulările PBPK sugerează că rilzabrutinib nu are niciun efect relevant asupra substratului gp-P, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3 (vezi pct. 4.5).

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Expunerea plasmatică și ocuparea BTK

Rilzabrutinib are o durată scurtă de expunere sistemică, cu o durată lungă de acțiune asupra țintei, din cauza disocierii sale lente de BTK. La doze terapeutice la participanții sănătoși, s-a observat o ocupare persistentă a BTK în celulele mononucleare din sângele periferic pe o perioadă de 24 de ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

În cadrul studiului toxicologic cu doze repetate, cu durata de 6 luni, efectuat la șobolani, au fost identificate ca organe țintă: esofagul (hemoragie), duodenul (hemoragie), stomacul (hemoragie), creierul (inflamație; inflamație neutrofilică), uterul (dilatat, piometrul), colul uterin (uterul dilatat), vaginul (uterul dilatat) și ovarele (uterul distal). Nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) a fost de 150 mg/kg/zi (marja de expunere ASC de 4,5 ori) pentru bărbați și de 50 mg/kg/zi (marja de expunere ASC de 3,7 ori) pentru femei. Nu au fost observate modificări legate de rilzabrutinib, cu excepția creierului, la sfârșitul perioadei de recuperare de 4 săptămâni. Nu s-au observat semne de neurodegenerare sau modificări celulare la nivelul creierului.

Într-un studiu cu doze repetate, cu durata de 9 luni, efectuat la câini, au fost identificate ca organe țintă stomacul (valori crescute ale limfocitelor intraepiteliale cu atrofie mucoasă) și ficatul (pigment de celule Kupffer, hipertrofie celulară Kupffer și creștere a ALT și AST). La sfârșitul perioadei de recuperare de 4 săptămâni, cu excepția pigmentului celulelor Kupffer, constatările hepatice și gastrice au dispărut.

Carcinogenitate/genotoxicitate

Rilzabrutinib nu a fost mutagen într-un test *in vitro* de mutagenitate inversă bacteriană (Ames), nu a fost clastogen într-un test *in vitro* de aberație cromozomială a limfocitelor periferice umane și nici clastogen într-un test *in vivo* al micronucleilor măduvei osoase la șobolani.

Rilzabrutinib nu a fost carcinogen într-un studiu transgenic cu durata de 6 luni la șoarece.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, au fost observate adenoame și carcinoame tiroidiene asociate cu rilzabrutinib la șobolanii masculi la doze de 100 mg/kg/zi (marjă de expunere ASC de 2,4 ori). Doza necarcinogenă a fost considerată a fi de 30 mg/kg/zi (marjă de expunere ASC de 0,64 ori) pentru bărbați și de 5 mg/kg/zi (marjă de expunere ASC de 0,13 ori) pentru femei. Analiza transcriptomică sugerează că tumorile tiroidiene la șobolani derivă din perturbarea mediată de rilzabrutinib a menținerii hormonului tiroidian. Deoarece s-a descoperit că acest efect nongenotoxic este specific șobolanilor cu un mecanism care nu este considerat relevant pentru oameni, potențialul de apariție a tumorilor tiroidiene la oameni este considerat scăzut. În cadrul acestui studiu, s-a observat prezența eritrocitozei non-neoplazice la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici.

Toxicitate asupra dezvoltării și funcției de reproducere

În studiul combinat privind fertilitatea la șobolani masculi și femele, nu s-au observat efecte legate de rilzabrutinib asupra niciunui parametru reproductiv. NOAEL pentru fertilitate, performanța reproductivă și dezvoltarea embrionară timpurie a fost considerat a fi 300 mg/kg/zi (HED 48 mg/kg/zi), cea mai mare doză evaluată.

În studiile definitive de toxicitate embrio-fetală efectuate la șobolan și iepure, nu s-au observat efecte asociate cu rilzabrutinib asupra dezvoltării fetale și nici malformații externe, viscerale sau scheletice fetale. NOAEL pentru dezvoltarea embrio-fetală au fost de 300 și 100 mg/kg/zi la șobolani și, respectiv, iepuri. Ratele de expunere (ASC) la NOAEL embrio-fetal, comparativ cu expunerea clinică la om la doza de 400 mg de două ori pe zi, au fost de 11,1 și respectiv 4,5 ori, la șobolani și iepuri. Într-un studiu de explorare embrio-fetală la șobolan, s-a observat o creștere a pierderilor post-implantare și a incidenței resorbției precoce, precum și scăderea greutatei fetale la doza de 500 mg/kg/zi (cu o marjă de expunere ASC de 21,8 ori). La administrarea dozei de 500 mg/kg/zi au fost observate modificări fetale externe, viscerale și scheletice. Nu s-au observat malformații la ≤150 mg/kg/zi (cu o marjă de expunere ASC de 10 ori). Într-un studiu explorator embrio-fetal la iepuri, s-a observat o ușoară creștere a incidenței resorbției precoce la doza de 150 mg/kg/zi (cu o marjă de expunere ASC de 5,6 ori). Modificările viscerale fetale au fost observate la doze de 150 mg/kg/zi (cu o marjă de expunere ASC de 5,6 ori).

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării pre-/postnatale, care a investigat efectele rilzabrutinib administrat oral, toxicitatea sistemică maternă (F0) NOAEL a fost considerată a fi 50 mg/kg/zi (HED 8,1 mg/kg/zi). NOAEL pentru toxicitatea neonatală/de dezvoltare F1 a fost considerat a fi 150 mg/kg/zi (HED 24,2 mg/kg și zi), iar NOAEL pentru toxicitatea asupra sistemului parental F1, toxicitatea asupra funcției de reproducere F1 și toxicitatea embrionară F2 au fost considerate a fi 300 mg/kg/zi (HED 48 mg/kg/zi).

Alte studii de toxicitate

Rilzabrutinib nu a prezentat potențial de fototoxicitate în testul de fototoxicitate *in vitro* 3T3 cu absorbție de culoare roșie neutră.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E 460(i))
Crospovidonă (tip A) (E 1202)
Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Dioxid de titan (E 171)
Talc (E 553b)
Galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110)

6.2 Incompatibilități

Nu se aplică.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere albe, opace, din clorură de polivinil (PVC)/policlorotrifluoroetilenă (PCTFE)-aluminiu, într-un ambalaj tip portofel, cu simboluri soare/lună, conținând 28 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj:

Fiecare blister tip portofel conține 28 comprimate filmate.

Fiecare ambalaj conține:

- 28 comprimate filmate
- 56 comprimate filmate (2 blistere tip portofel a câte 28)
- 196 comprimate filmate (7 blistere tip portofel a câte 28)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu există cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscurilor (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care se comercializează WAYRILZ, toți pacienții care urmează să utilizeze WAYRILZ vor primi următoarele materiale educaționale:

- Cardul pacientului (inclus în fiecare ambalaj, împreună cu prospectul)

1. Material educațional pentru pacienți:

1.1 Cardul pacientului:

Cardul pacientului este în acord cu etichetarea și include următoarele elemente cheie:

- Rilzabrutinib nu trebuie utilizat de femeile gravide.
- Formulare care descrie modul de reducere a potențialului risc de expunere în timpul sarcinii, pe baza următoarelor:
 - Înainte de inițierea tratamentului cu rilzabrutinib trebuie efectuat un test de sarcină.
 - Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu rilzabrutinib și până la cel puțin 1 lună după ultima doză.
 - Rilzabrutinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie utilizată o metodă contraceptivă non-hormonală sau partenerul trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă de barieră.
 - Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu rilzabrutinib, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră
- Datele de contact ale medicului care prescrie rilzabrutinib.
- Femeile cu potențial fertil trebuie instruite să discute cu profesionistul din domeniul sănătății despre contracepție în timpul tratamentului cu rilzabrutinib.
- Instruiți pacientul să consulte prospectul pentru informații suplimentare privind siguranța rilzabrutinibului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (împreună cu Chenarul albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

WAYRILZ 400 mg comprimate filmate
rilzabrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține rilzabrutinib 400 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110)

Pentru mai multe informații, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
196 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1974/001 28 comprimate filmate
EU/1/25/1974/002 56 comprimate filmate
EU/1/25/1974/003 196 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

PORTOFEL EXTERIOR (fără Chenarul albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WAYRILZ 400 mg comprimate filmate
rilzabrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține rilzabrutinib 400 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110)

Pentru mai multe informații, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

1. Apăsați și țineți apăsat aici
2. Scoateți cardul blister

Instrucțiuni de deschidere:

[Imagine pentru instrucțiuni de deschidere]

Apăsați și țineți apăsat butonul (1), în timp ce scoateți cardul blister (2).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE CITIBILE LA OM**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

PORTOFEL INTERIOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WAYRILZ 400 mg comprimate filmate
rilzabrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luați o tabletă pe cale orală de două ori pe zi.

Ziua

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Simbol soare/lună

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Cardul pacientului

Informații importante privind siguranța pentru femeile care utilizează WAYRILZ (rilzabrutinib)

Numele medicului curant: _____

Numărul de telefon al medicului curant: _____

Sarcina

- Se recomandă să nu utilizați acest medicament în timpul sarcinii. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu rilzabrutinib, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
- Înainte de a începe administrarea acestui medicament trebuie să efectuați un test de sarcină.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Contracepția

- Nu se cunoaște dacă rilzabrutinibul interferează cu eficacitatea contraceptivelor hormonale.
- Trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de o lună după încetarea administrării acestuia, pentru a evita sarcina în timpul tratamentului.
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă utilizați contraceptive hormonale.

*Pentru informații suplimentare despre siguranța tratamentului cu rilzabrutinib,
vă rugăm să consultați prospectul.*

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

WAYRILZ 400 mg comprimate filmate rilzabrutinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este WAYRILZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați WAYRILZ
3. Cum să utilizați WAYRILZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează WAYRILZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este WAYRILZ și pentru ce se utilizează

WAYRILZ conține substanța activă rilzabrutinib. Acesta aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai tirozin kinazei Bruton.

WAYRILZ este utilizat pentru tratamentul adulților cu trombocitopenie imună (PTI), atunci când tratamentele anterioare pentru PTI nu au dat rezultate suficient de bune. PTI este o boală autoimună, în care sistemul imunitar al organismului atacă și distruge trombocitele din sânge, cauzează oboseală și crește riscul de sângerare. Trombocitele sunt necesare pentru a ajuta la formarea cheagurilor și a opri sângerarea.

Substanța activă a medicamentului Wayrilz, rilzabrutinib acționează prin blocarea tirozin kinazei Bruton, o proteină din organism care are un rol asupra sistemului imunitar (mecanismul de apărare al organismului). Prin blocarea acestei proteine, Wayrilz poate reduce distrugerea trombocitelor și ajută la creșterea numărului trombocitelor sănătoase din organism. Aceasta ajută la reducerea riscului de sângerare.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați WAYRILZ

Nu utilizați WAYRILZ

- dacă sunteți alergic la rilzabrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o infecție sau dacă faceți frecvent infecții.
- dacă aveți probleme cu ficatul
- aveți o afecțiune la nivelul inimii cunoscută sub numele de sindrom de interval QT scurt congenital sau antecedente familiale ale acestui sindrom. Administrarea de rilzabrutinib poate agrava această afecțiune.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea acestui medicament la această grupă de vârstă nu sunt cunoscute.

WAYRILZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, dar fără a se limita la acestea. Aceasta se datorează faptului că rilzabrutinib poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează rilzabrutinib.

- Medicamente care pot crește concentrația de rilzabrutinib în sânge și, astfel, pot crește reacțiile adverse
 - o Ritonavir, itraconazol și fluconazol (utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale și fungice)
 - o Claritromicină și eritromicină (utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene)
 - o Verapamil și diltiazem (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale mari)
- Medicamente care pot reduce concentrația de rilzabrutinib în sânge și, astfel, pot reduce eficacitatea
 - o Rifampicină (utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
 - o Carbamazepină și fenitoină (care este un anticonvulsivant și stabilizator al dispoziției)
 - o Esomeprazol (utilizat pentru tratarea refluxului acid sau arsurilor în capul pieptului)
 - Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care reduce aciditatea gastrică, trebuie luate în considerare utilizarea famotidinei și a antiacidelor (utilizate pentru tratamentul refluxului de acid). Luați rilzabrutinib cu cel puțin 2 ore înainte de a lua aceste medicamente.
- Medicamente a căror concentrație poate fi crescută de rilzabrutinib și, astfel, pot crește reacțiile adverse. Este necesară prudență atunci când aceste medicamente sunt administrate împreună cu rilzabrutinib.
 - o Midazolam (utilizat pentru tratamentul convulsiilor (crizelor convulsive) sau epilepsiei).
 - o Ciclosporină și tacrolimus (utilizate pentru a reduce reacțiile imune și a preveni respingerea organelor)
 - o Digoxină (utilizată pentru tratamentul ritmului anormal al inimii sau al tulburărilor de ritm al bătailor inimii)
- Medicamente care pot fi mai puțin eficiente atunci când sunt luate împreună cu rilzabrutinib
 - o Contracepția hormonală. Nu se cunoaște dacă rilzabrutinib interferează cu modul în care acționează contraceptivele hormonale. Trebuie luate în considerare metode contraceptive alternative sau suplimentare.

WAYRILZ împreună cu alimente

Nu luați acest medicament împreună cu grepfrut, fructul stea și produse care conțin aceste fructe și nici împreună cu portocale de Sevilla (portocale amare). Aceasta pot crește cantitatea de medicament din sângele dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există informații privind siguranța acestui medicament în timpul sarcinii. Înainte de a începe administrarea acestui medicament trebuie să efectuați un test de sarcină. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Se recomandă să nu utilizați acest medicament în timpul sarcinii și la femeile care pot avea copii și nu folosesc metode contraceptive. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului cu rilzabrutinib, contactați imediat medicul dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă rilzabrutinibul interferează cu eficacitatea contracepției hormonale. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul administrării și timp de o lună după încetarea administrării acestui medicament, pentru a evita să rămâneți gravidă în perioada tratamentului cu acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă utilizați un contraceptiv hormonal.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament; dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă trebuie să alăptați sau dacă vi se va administra acest medicament, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile acestui medicament pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit după ce luați acest medicament, evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

WAYRILZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

WAYRILZ conține galben amurg FCF lac de aluminiu (E110)

Galben amurg FCF lac de aluminiu este un agent colorant care poate provoca reacții alergice.

3. Cum să utilizați WAYRILZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să utilizați

Doza recomandată este de 400 mg de două ori pe zi (un comprimat de 400 mg de două ori pe zi).

Nu modificați doza și nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră sau farmacistul vă spun să faceți acest lucru.

Utilizarea acestui medicament

- Puteți utiliza acest medicament cu sau fără alimente. Dacă aveți diaree, greață sau dureri în zona abdominală în timpul tratamentului, administrarea acestuia cu alimente poate reduce aceste efecte secundare.
- Luați comprimatele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Nu tăiați, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatele.

Dacă utilizați mai mult WAYRILZ decât trebuie

Dacă utilizați mai mult decât trebuie, adresați-vă unui medic sau unui farmacist. Este posibil să manifestați reacții adverse (vezi pct. 4).

Dacă uitați să utilizați WAYRILZ

- Dacă omiteți o doză, luați-o imediat ce vă amintiți în aceeași zi și reveniți la schema de administrare obișnuită în ziua următoare.
- Doza omisă și următoarea doză obișnuită trebuie luate la interval mai mare de 2 ore.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală despre când să luați următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați WAYRILZ

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – cu frecvență necunoscută (pot afecta mai mult de 1 din 100 persoane)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- COVID-19. Simptomele includ febră, frisoane, tuse, dificultăți de respirație, durere în gât sau pierdere nouă a gustului sau mirosului.
- infecție la nivelul plămânilor (pneumonie). Simptomele includ senzație de lipsă de aer, durere în piept și tuse care produce mucus decolorat.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scaune frecvente sau moi (diaree)
- Infecții ale nasului și gâtului (rinofaringită)
- Senzație de rău la nivelul stomacului (greață)
- Durere de cap
- Durere de stomac (abdominală)
- COVID-19
- Dureri articulare (artralgie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecție la nivelul plămânilor (pneumonie)
- Senzație de amețală
- Vărsături
- Indigestie (dispepsie)
- Tuse
- Erupție trecătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează WAYRILZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține WAYRILZ

- Substanța activă este rilzabrutinib. Fiecare comprimat filmat conține rilzabrutinib 400 mg.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E 460(i)), crospovidonă (tip A) (E 1202), stearil fumarat de sodiu.
- Film: alcool polivinilic (E 1203), macrogol (E 1521), dioxid de titan (E 171), talc (E 553b), galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110) (vezi pct. 2 WAYRILZ conține galben amurg FCF (E110)).

Cum arată WAYRILZ și conținutul ambalajului

WAYRILZ este un comprimat filmat de culoare portocalie, în formă de capsulă, cu dimensiunea de 16,6 x 8,1 mm, inscripționat cu „P” pe o parte și cu „400” pe cealaltă parte.

WAYRILZ este furnizat într-un blister care conține 28 comprimate filmate într-un ambalaj tip portofel din carton. Pe fiecare blister există simboluri soare/lună care vă ajută să vă luați doza la momentul potrivit – soarele pentru doza de dimineață și luna pentru doza de seară. Blisterele cu soare și lună conțin același medicament.

Fiecare cutie conține 28 comprimate filmate într-un portofel, 56 comprimate filmate în 2 portofele sau 196 comprimate filmate în 7 portofele.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

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

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vizor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>