

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Wayrilz 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg rilzabrutinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 0,8 mg sunset yellow FCF (E 110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Orange tablet, kapselformet med en størrelse på 16,6 × 8,1 mm, præget med "P" på den ene side og "400" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Wayrilz er indiceret til behandling af immun trombocytopeni (ITP) hos voksne patienter, som er refraktære over for andre behandlinger (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af og forblive under tilsyn af en læge med erfaring i behandlingen af hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Den anbefalede dosis af rilzabrutinib er 400 mg to gange dagligt.

Anvendelse med CYP3A-hæmmere eller -induktorer og mavesyreneutraliserende midler

Anbefalet anvendelse med cytokrom P450 enzym 3A (CYP3A)-hæmmere eller -induktorer og mavesyreneutraliserende midler er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.5).

Tabel 1: Anvendelse med CYP3A-hæmmere eller -induktorer og mavesyreneutraliserende midler

	Samtidig administreret lægemiddel	Anbefalet anvendelse
CYP3A-hæmmere	Stærk og moderat CYP3A-hæmmer	Undgå samtidig administration af rilzabrutinib med moderate eller stærke CYP3A-hæmmere. Hvis disse hæmmere skal anvendes i kort tid (såsom antiinfektiva i op til syv dage), skal behandlingen med rilzabrutinib afbrydes.
		Undgå samtidig administration af rilzabrutinib med grapefrugt, stjernefrugt og produkter, der indeholder disse frugter, samt pomerans, da disse frugter er moderate eller stærke hæmmere af CYP3A.
	Svag CYP3A-hæmmer	Ingen dosisjustering.
CYP3A-induktorer	Stærk og moderat CYP3A-induktor	Undgå samtidig administration af rilzabrutinib med moderate eller stærke CYP3A-induktorer.
	Svag CYP3A-induktor	Ingen dosisjustering.
Mavesyreneutraliserende midler	Protonpumpehæmmere (PPI'er)	Undgå samtidig administration af rilzabrutinib med PPI'er.
	H2-receptorantagonister eller antacida	Hvis behandling med et mavesyreneutraliserende middel er nødvendig, bør anvendelse af en H2-receptorantagonist (H2RA) eller antacida overvejes. Rilzabrutinib skal tages mindst 2 timer før H2RA eller antacida.

Glemt dosis

Hvis en dosis af rilzabrutinib glemmes, skal patienterne tage den glemte dosis så hurtigt som muligt samme dag, derefter skal doserne tages som normalt den efterfølgende dag. Den glemte dosis og den næste planlagte dosis skal tages med mindst 2 timers mellemrum. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Seponering

Behandlingen med rilzabrutinib bør seponeres efter 12 ugers behandling, hvis trombocytallet ikke stiger til et niveau, der er tilstrækkeligt til at undgå blødning af klinisk betydning.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (≥ 65 år) patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Rilzabrutinib er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) nedsat leverfunktion.

Rilzabrutinib er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter med svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Rilzabrutinib bør ikke administreres hos patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Rilzabrutinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med ITP er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Rilzabrutinib er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages omtrent på samme tidspunkt hver dag, og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Hos patienter, der oplever gastrointestinale symptomer, kan indtagelse af rilzabrutinib sammen med mad forbedre tolerabiliteten. Patienterne bør instrueres i at synke tabletterne hele med vand. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges for at sikre, at den fulde dosis indtages korrekt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige infektioner

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner (herunder bakterielle-, virale- eller svampeinfektioner) under kliniske studier (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infektion og behandles på passende vis.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende en yderst sikker kontraceptionsmetode, mens de tager rilzabrutinib (se pkt. 4.6). Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling påbegyndes.

Nedsat leverfunktion

Rilzabrutinib bør ikke administreres til patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Bilirubin og transaminaser skal evalueres ved baseline og som klinisk indiceret under behandlingen med rilzabrutinib. Hos patienter, som udvikler unormale leverprøver efter rilzabrutinib, skal monitorering for unormale leverprøver samt kliniske tegn og symptomer fortsættes som klinisk indiceret.

QT-forkortelse

Der sås ingen ændringer i QTc-intervallet af klinisk betydning i de kliniske studier med ITP-patienter. Rilzabrutinib forårsagede en forkortelse af QTc-intervallet i et omfattende QT-studie (se pkt. 5.1). Selvom den underliggende mekanisme og sikkerhedsrelevansen af dette fund er ukendt, bør læger

udvise forsigtighed, når de ordinerer rilzabrutinib til patienter, der har risiko for yderligere forkortelse af QTc-varigheden (f.eks. medfødt kort QT-syndrom eller patienter med en familieanamnese med et sådant syndrom).

Hjælpemidler

Sunset yellow FCF

Dette lægemiddel indeholder azofarvestoffet sunset yellow FCF (E 110), som kan medføre allergiske reaktioner.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmoverttrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rilzabrutinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A.

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationen af rilzabrutinib

Samtidig administration af rilzabrutinib med en moderat eller stærk CYP3A-hæmmer øger plasmakoncentrationen af rilzabrutinib. Øget plasmakoncentration af rilzabrutinib kan øge risikoen for bivirkninger af rilzabrutinib.

CYP3A-hæmmere

Samtidig administration med en stærk CYP3A-hæmmer (ritonavir) øgede rilzabrutinibs $C_{\max}$ ca. 5 gange og AUC 8 gange hos raske forsøgspersoner.

Undgå samtidig administration af moderate eller stærke CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir, clarithromycin, itraconazol, erythromycin, fluconazol, verapamil, diltiazem) med rilzabrutinib. Hvis disse hæmmere skal anvendes i kort tid (såsom antiinfektiva i op til syv dage), skal behandlingen med rilzabrutinib afbrydes (se pkt. 4.2).

Undgå samtidig administration af grapefrugt, stjernefrugt og produkter, der indeholder disse frugter, samt pomerans, med rilzabrutinib, da disse frugter er moderate eller stærke hæmmere af CYP3A.

P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere

Efter samtidig administration af rilzabrutinib med en stærk P-gp-hæmmer (quinidin) blev der observeret en beskedent stigning i eksponeringen for rilzabrutinib på 12,7 % i AUC i forhold til administration af rilzabrutinib alene. Denne stigning anses ikke for at være af klinisk betydning.

Stoffer, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af rilzabrutinib

Samtidig administration af rilzabrutinib med moderate eller stærke CYP3A-induktorer nedsætter plasmakoncentrationen af rilzabrutinib. Samtidig administration med en protonpumpehæmmer (PPI) nedsætter plasmakoncentrationen af rilzabrutinib. Nedsat plasmakoncentration af rilzabrutinib kan reducere rilzabrutinibs virkning.

CYP3A-induktorer

Samtidig administration med en stærk CYP3A-induktor (rifampicin) nedsatte rilzabrutinibs $C_{\max}$ og AUC med ca. 80 % hos raske forsøgspersoner.

Undgå samtidig administration af rilzabrutinib med moderate eller stærke CYP3A-induktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenytoin) (se pkt. 4.2).

Mavesyreneutraliserende midler

Rilzabrutinibs opløselighed falder med stigende pH. Samtidig administration med en protonpumpehæmmer (esomeprazol) nedsatte rilzabrutinibs AUC med 51 % hos raske forsøgspersoner. Samtidig administration med en H2RA (famotidin) nedsatte rilzabrutinibs AUC med ca. 36 %, og der blev ikke observeret nogen signifikant ændring i eksponeringen for rilzabrutinib, hvis rilzabrutinib blev administreret mindst 2 timer før famotidin.

Undgå samtidig administration af rilzabrutinib med PPI'er. Hvis behandling med et mavesyreneutraliserende middel er påkrævet, bør det overvejes at anvende en H2RA. Rilzabrutinib skal administreres mindst 2 timer før indtagelse af en H2RA (se pkt. 4.2). Effekten af stigende gastrisk pH ved brug af antacida på rilzabrutinibs farmakokinetik er ikke undersøgt og kan være tilsvarende den effekt, der ses med famotidin (H2RA). Derfor anbefales det at tage rilzabrutinib mindst 2 timer før indtagelse af antacida.

Stoffer, hvis plasmakonzentration kan ændres af rilzabrutinib

CYP3A-substrater

Rilzabrutinib er både en *in vitro*-hæmmer og -inducer af CYP3A4-enzymet. Samtidig administration af en enkelt rilzabrutinib-dosis på 400 mg med et CYP3A-substrat (midazolam) øgede eksponeringen for substratet 1,7 gange hos raske forsøgspersoner. Når midazolam blev administreret 2 timer efter rilzabrutinib-dosen, sås der en stigning i eksponeringen for midazolam på 2,2 gange. Effekten af et doseringsregime med gentagne doser af rilzabrutinib på CYP3A4-aktiviteten blev ikke vurderet i kliniske studier. Der bør udvises forsigtighed, hvis rilzabrutinib administreres samtidig med CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. cyclosporin).

Transportsubstrater

Rilzabrutinib har vist potentiale til at hæmme P-gp-, BCRP- og OATP1B3-transportører *in vitro*. Der er en mulig risiko for lægemiddelinteraktioner, derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af rilzabrutinib med P-gp-, BCRP- og OATP1B3-følsomme substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, cyclosporin, tacrolimus) (se pkt. 5.2).

Hormonelle kontrceptiva

Virkingen af rilzabrutinib på plasmakonzentrationerne af hormonelle kontrceptiva kendes ikke. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende en alternativ ikke-hormonel eller en supplerende højeffektiv sikker kontrceptionsmetode under behandlingen og i mindst 1 måned efter seponering af rilzabrutinib (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende højeffektiv sikker kontrception under behandlingen og i 1 måned efter behandlingen er afsluttet (se pkt. 4.5 vedrørende potentiel interaktion med hormonelle kontrceptiva). Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal fastslås, inden behandling påbegyndes.

Graviditet

Rilzabrutinib bør ikke anvendes under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception. Baseret på de tilgængelige non-kliniske dyrestudier kan der være en risiko for fosteret (se pkt. 5.3). Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af rilzabrutinib til gravide kvinder.

Amning

Der er ingen tilgængelige data vedrørende tilstedeværelsen af rilzabrutinib eller dets metabolitter i modermælk, indvirkningen på mælkeproduktionen eller det ammede spædbarn. Der kan ikke drages konklusioner om, hvorvidt det er sikkert at anvende rilzabrutinib under amning. Rilzabrutinib bør kun anvendes under amning, hvis de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici, herunder risiciene for barnet, der ammes.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende effekten af rilzabrutinib på fertiliteten hos mennesker. Effekten af rilzabrutinib på fertiliteten hos hanner og hunner blev undersøgt hos rotter ved doser på op til 300 mg/kg/dag [ækvivalent dosis til mennesker er 48 mg/kg/dag]. Dyrestudier tyder ikke på, at fertiliteten påvirkes (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rilzabrutinib kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Let svimmelhed er set hos patienter, som fik rilzabrutinib, og dette bør tages i betragtning ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var diarré (34,5 %), kvalme (25,4 %), hovedpine (18,3 %), mavesmerter (15,8 %), COVID-19 (15,5 %), nasofaryngitis (11,6 %) og artralgi (11,3 %). De bivirkninger, der oftest resulterede i seponering af rilzabrutinib, der alle forekom hos 2 patienter (0,7 %), var diarré, kvalme, hovedpine og pneumoni.

Liste over bivirkninger i tabelform

Medmindre andet er angivet, er følgende bivirkningshyppigheder baseret på de 284 ITP-patienter, der blev eksponeret for rilzabrutinib i de kliniske i fase 1/2- og fase 3-studier (se pkt. 5.1). Den mediane eksponeringsvarighed var 6,6 måneder (interval: < 1 måned til 70,8 måneder).

Bivirkningerne er opstillet efter primær systemorganklasse for hver foretrukken term i MedDRA. Bivirkningerne er rangeret efter hyppighed inden for hver systemorganklasse, og de er opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Liste over bivirkninger i tabelform

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed (Alle grader)
Infektioner og parasitære sygdomme	COVID-19	Meget almindelig
	Nasofaryngitis	Meget almindelig
	Pneumoni*	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	Mavesmerter	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig

*Som følge af aspergillose i 2 tilfælde

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Blandt patienter, der blev eksponeret for rilzabrutinib, var de mest almindelige bivirkninger relateret til infektion COVID-19 (15,5 %) og nasofaryngitis (11,6 %). Størstedelen af infektionerne var grad 1 eller 2 og forsvandt inden for 8 dage. Hos de patienter, der oplevede en bivirkning i form af infektion, var mediantiden til debut 2,9 måneder (interval: 1 dag; 41,7 måneder). I den dobbeltblindede periode i LUNA-3-studiet forekom der infektion af grad 2 eller højere hos 17,3 % og 14,5 % af patienterne i henholdsvis rilzabrutinib-gruppen og placebogruppen. Der forekom infektion af grad 3 eller højere hos 3,8 % af patienterne i rilzabrutinib-gruppen, der var ingen tilfælde af infektion af grad 3 i placebogruppen. I den dobbeltblindede periode i LUNA-3-studiet forekom der bivirkninger med alvorlig infektion af grad 3 eller højere hos 2 (1,5 %) patienter i rilzabrutinib-gruppen, herunder ét dødeligt tilfælde af pneumoni som følge af aspergillose og COVID-19. Der var ingen tilfælde i placebogruppen.

Mave-tarm-kanalen

Blandt patienter, der blev eksponeret for rilzabrutinib, var de mest almindelige gastrointestinale bivirkninger diarré (34,5 %), kvalme (25,4 %) og mavesmerter (15,8 %). Størstedelen af de gastrointestinale reaktioner var af grad 1 og forsvandt med en median varighed på 19 dage for kvalme, 12 dage for mavesmerter og ca. 7 dage for diarré. Hos de patienter, der oplevede en gastrointestinal bivirkning, var mediantiden til debut af gastrointestinale forstyrrelser 4 dage (interval: 1 dag; 12,7 måneder).

Udslæt

Blandt patienter, der blev eksponeret for rilzabrutinib, var alle tilfælde af udslæt (herunder makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, erytematøst udslæt, kløende udslæt, erytem, erythema nodosum, urticaria) ikke-alvorlige. Alle tilfælde var af grad 1 eller 2. Hos de patienter, der oplevede en bivirkning i form af udslæt, var mediantiden til debut 3,4 måneder (interval 6 dage; 57,7 måneder).

Andre særlige populationer

Ældre

Blandt de patienter, der blev eksponeret for rilzabrutinib (n = 284), var 51 (17,9 %) af patienterne i alderen 65 år eller derover. Hos disse ældre patienter oplevede 2 (3,9 %) patienter alvorlige

bivirkninger i form af pneumoni. Hos patienter under 65 år fik 3 (1,3 %) patienter alvorlige bivirkninger i form af pneumoni og COVID-19.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med rilzabrutinib. I tilfælde af overdosering skal patienten nøje overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal omgående iværksættes passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: **endnu ikke tildelt**, ATC-kode: **endnu ikke tildelt**.

Virkningsmekanisme

Brutons tyrosinkinase (BTK) er et intracellulært signalmolekyle i B-celler og medfødte immunceller. I B-celler resulterer BTK-signalering i overlevelse, proliferation og modning af B-cellerne. I de medfødte immunceller, deltager BTK i inflammatoriske signalveje, der omfatter toll-lignende receptorsignalering, Fc-gammareceptor-signalering og aktivering af NLRP3-inflammasomet.

Rilzabrutinib er en selektiv, kovalent, reversibel hæmmer af BTK, som har en skræddersyet residensetid på BTK for at mindske utilsigtede/upræcise (*off-target*) effekter. Ved ITP medierer rilzabrutinib sin terapeutiske effekt gennem multi-immunmodulering ved hæmning af B-celleaktivering, afbrydelse af FcγR-medieret fagocytose og potentiel forbedring af kronisk inflammation forbundet med ITP.

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

I det omfattende QT-studie resulterede samtidig administration af 400 mg rilzabrutinib og CYP3A-hæmmeren (ritonavir) i plasmaeksposering, der var 8 gange højere end med rilzabrutinib alene. Der sås ingen forlængelse med klinisk relevant effekt af det gennemsnitlige QTc-interval under disse betingelser. I dette studie blev der også observeret en koncentrationsafhængig forkortelse af QTc-intervallet med en maksimal forkortelse på -10,2 ms (90 % CI: -12,24; -8,16) efter den supratherapeutiske dosis (kombination af rilzabrutinib og ritonavir 100 mg). Forkortelsen var mindre [-7,3 ms (90 % CI: -9,33; -5,19)] ved dosen på 400 mg rilzabrutinib to gange dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rilzabrutinibs sikkerhed og virkning hos voksne patienter med primær persisterende eller kronisk immun trombocytopeni (ITP) blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie med parallelle grupper, som bestod af 24 ugers blindet behandling efterfulgt af en åben periode på 28 uger og en længerevarende forlængelsesperiode, hvorunder alle patienter fik rilzabrutinib (LUNA 3-studiet). Patienterne, der indgik dette studie, havde ikke et vedvarende respons på hverken intravenøs immunglobulin (IVIg/anti-D) eller kortikosteroid (CS), eller havde dokumenteret intolerance eller utilstrækkeligt respons på ethvert passende forløb med standardbehandling af ITP.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til rilzabrutinib eller placebo og randomiseringen blev stratificeret i forhold til tidligere splenektomi og sværhedsgraden af trombocytopeni.

Samtidig behandling med lægemidler mod ITP [oral CS og/eller trombopoietin-receptoragonist (TPO-RA)] var tilladt ved stabile doser mindst 2 uger før studiestart og under hele den dobbeltblindede periode. Nødbehandling var tilladt.

Det var kun patienter, der responderede i løbet af de første 12 uger af den dobbeltblindede periode, der kunne fortsætte den dobbeltblindede behandling indtil uge 24, før de overgik til den åbne periode. De patienter, der ikke responderede, kunne indgå i den åbne periode ved uge 13, eller træde ud af studiet. Efter afslutningen af den åbne periode kunne egnede patienter fortsætte i den længerevarende forlængelsesperiode.

I LUNA 3-studiet blev 202 patienter randomiseret og behandlet, 133 til rilzabrutinib-gruppen og 69 til placebogruppen. Ved *baseline* var medianalderen 47 år (interval: 18 til 80 år), 62,9 % var kvinder, 61,9 % var kaukasiere og 31,7 % var asiater. Ud af de 202 patienter var 15,8 % (rilzabrutinib) og 21,7 % (placebo) i alderen 65 år og derover, mens 4,5 % (rilzabrutinib) og 4,3 % (placebo) var 75 år og derover.

Ved *baseline* havde størstedelen (92,6 %) af patienterne kronisk ITP, med en mediantid siden ITP-diagnose på 7,69 år (interval: 0,3; 52,2 år), og 27,7 % havde fået foretaget splenektomi. Det mediane trombocytaltal var 15.300/ μ l, hvoraf næsten halvdelen (48 %) var mindre end 15.000/ μ l. 24 (11,9 %) patienter havde kun fået én tidligere behandling og 178 (88,1 %) patienter havde fået ≥ 2 tidligere behandlinger. Det mediane antal tidligere behandlinger, herunder splenektomi, var 4 (interval: 1 til 15). Tidligere ITP-behandlinger varierede, de mest almindelige tidligere behandlinger var CS (95,5 %), TPO-RA'er (68,8 %), IVIg eller anti-D immunglobuliner (55,4 %) og anti-CD20 monoklonalt antistof/rituximab (35,1 %). Desuden fik 65,8 % af patienterne både CS og TPO-RA'er ved *baseline*. *Baseline*-karakteristika var generelt ens på tværs af begge grupper.

I den dobbeltblindede periode var den mediane eksponeringsvarighed 98 dage (interval: 22 til 182) og 84 dage (interval: 17 til 173) for henholdsvis rilzabrutinib-gruppen og placebogruppen. Den kumulative behandlingsvarighed var 44,3 deltagerår og 17,9 deltagerår for henholdsvis rilzabrutinib-gruppen og placebogruppen. Alle patienter, der blev behandlet med rilzabrutinib, fik 400 mg to gange dagligt. Desuden fik 39,8 % af patienterne rilzabrutinib uden CS eller TPO-RA, 25,6 % fik rilzabrutinib og CS, 18,8 % fik rilzabrutinib og TPO-RA og 15,8 % fik rilzabrutinib og både CS og TPO-RA.

I løbet af de første 12 uger af den dobbeltblindede periode opnåede 85 (63,9 %) og 22 (31,9 %) af patienterne i henholdsvis rilzabrutinib-gruppen og placebogruppen et respons i trombocytaltal ($\geq 50.000/\mu$ l eller mellem 30.000/ μ l og $< 50.000/\mu$ l og fordoblet fra *baseline*). Blandt de patienter, der responderede under den dobbeltblindede periode, var mediantiden til trombocytrespons 15 dage og 50 dage for henholdsvis rilzabrutinib-gruppen og placebogruppen. De patienter, der opnåede et respons i trombocytaltallet ved uge 13, kunne fortsætte i den dobbeltblindede periode. 55 (41,4 %) og 55 (79,7 %) af patienterne i henholdsvis rilzabrutinib-gruppen og placebogruppen fortsatte ikke i den dobbeltblindede periode, da de ikke opnåede de foruddefinerede kriterier for trombocytrespons og/eller på grund af manglende respons i henhold til investigators vurdering. Disse personer blev medregnet som behandlingssvigt i den primære endepunktsanalyse.

Det primære endepunkt i LUNA 3-studiet var varigt trombocytrespons. Et varigt trombocytrespons var opnåelse af et ugentligt trombocytaltal $\geq 50.000/\mu$ l i mindst 8 af de sidste 12 uger af den dobbeltblindede periode på 24 uger, uden nødbehandling. Andelen af patienter, der opnåede et varigt respons, var signifikant højere i rilzabrutinib-gruppen (23,3 %) sammenlignet med placebogruppen (0 %) under den dobbeltblindede periode (se tabel 3 for studieresultater). En numerisk højere procentdel af de patienter, der fik rilzabrutinib samtidig med CS og/eller TPO-RA, havde et varigt trombocytrespons (27,5 %) sammenlignet med dem, der fik rilzabrutinib som monoterapi (17 %).

Vigtige sekundære endepunkter omfattede vedvarende trombocytrespons, indtræden af klinisk respons, anvendelse af nødbehandling og patientrapporteret behandlingsresultat relateret til blødning (se tabel 3 for studieresultater).

Tabel 3: LUNA 3-studieresultater under den dobbeltblinded 24-ugers periode – voksen ITT-population

Studieresultater	Statistik	Rilzabrutinib 400 mg to gange dagligt (N = 133)	Placebo (N = 69)
Varigt trombocytrespons¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % CI	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Risikoforskel (95 % CI) vs. placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-værdi < 0,0001		
Antal uger med trombocytrespons			
≥ 50.000/μl eller mellem 30.000/μl og < 50.000/μl ²	LS ⁴ -gennemsnit (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS- gennemsnitsforskel (SE) vs. placebo	6,46 (0,782)	
	95 % CI	4,923; 7,990	
	p-værdi < 0,0001		
≥ 30.000/μl ³	LS-gennemsnit (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS- gennemsnitsforskel (SE) vs. placebo	6,31 (0,776)	
	95 % CI	4,787; 7,831	
	p-værdi < 0,0001		
Tid til første trombocytrespons²	Median antal dage til første trombocytrespons (95 % CI)	36 (22; 44)	NR ⁵
	Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-værdi < 0,0001		
Påkrævet nødbehandling	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Median antal dage til første anvendelse af nødbehandling (95 % CI)	NR ⁵	56 (36; NR ⁵)
	Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-værdi < 0,0007		
Ændring fra baseline i IBLS-score⁶ ved uge 25	LS-gennemsnit (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS- gennemsnitsforskel (SE) vs. placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % CI	-0,1358; -0,0373	
	p-værdi = 0,0006		

¹ Defineret som andelen af forsøgspersoner, der formår at opnå trombocytantal ≥ 50.000/μl i ≥ to tredjedele, dvs. mindst 8, udførte ugentligt planlagte trombocytmålinger under de sidste 12 uger af den blinde behandlingsperiode på 24 uger, uden nødbehandling, forudsat at mindst 2 udførte ugentligt planlagte trombocytmålinger er ≥ 50.000/μl under de sidste 6 uger af den blinde behandlingsperiode på 24 uger.

² Trombocytantal ≥ 50.000/μl eller mellem 30.000/μl og < 50.000/μl og mindst fordoblet fra baseline, uden nødbehandling.

³ Trombocytantal ≥ 30.000/μl og mindst fordoblet fra baseline, uden nødbehandling.

⁴ LS: Mindste kvadrat

⁵ NR: Ikke nået

⁶ ITP-blødningsskalaen (IBLS) er et spørgeskema til vurdering af blødning med scorer fra 0 til 2, hvor højere score indikerer højere forekomst af markant blødning; gennemsnit på tværs af anatomiske steder.

Efter den dobbeltblindede periode overgik 180 patienter til den åbne periode (115 patienter fra rilzabrutinib-gruppen og 65 patienter fra placebogruppen i den dobbeltblindede periode) med en kumulativ behandlingsvarighed på 75,6 deltagår. Ud af disse 180 patienter, fuldførte 115 patienter den åbne 28-ugers periode.

I den åbne periode opnåede 14/65 (21,5 %) af patienterne fra placebogruppen et varigt respons efter de blev eksponeret for rilzabrutinib, og 10/84 (11,9 %) af patienterne i rilzabrutinib-gruppen opnåede et varigt respons til trods for, at de ikke opnåede et varigt respons under den dobbeltblindede periode.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med rilzabrutinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved ITP (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gennemsnitlig $C_{\max}$ (%CV) og AUC_{24t} (%CV) ved *steady state* blev estimeret til henholdsvis 150 ng/ml (56 %) og 1.540 ng.t/ml (57,5 %) for ITP-populationen. Akkumulering, som afspejles i ændringen i maksimale mediankoncentrationer, var 1,3 gange større efter dosering på 400 mg to gange dagligt. Rilzabrutinib udviser omtrent dosisproportionale stigninger i eksponering over dosisintervallet på 300 mg til 600 mg.

Absorption

Rilzabrutinibs absolutte orale biotilgængelighed var 4,73 %. Mediantiden til rilzabrutinibs peak-plasmakoncentration ($T_{\max}$) var 0,5 til 2,5 timer.

Virkning af føde

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i rilzabrutinibs AUC eller $C_{\max}$ efter administration af en enkelt tablet på 400 mg sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold sammenlignet med dosering i fastende tilstand. Resulterende $T_{\max}$ var forsinket med 1,5 time.

Fordeling

Distributionsvolumenet i terminalfasen (V_z) efter intravenøs administration er 149 ml. Rilzabrutinibs plasmaproteinbinding *in vitro* er 97,5 %, primært bundet til humant serumalbumin, og blod-til-plasma-forholdet er 0,786.

Metabolisme

Rilzabrutinib metaboliseres overvejende af CYP3A-enzymet.

Elimination/udskillelse

Rilzabrutinib fjernes hurtigt fra plasmaet, med en $t_{1/2}$ på ca. 3 til 4 timer. Efter administration af en enkelt 400 mg ^{14}C -mærket rilzabrutinib-dosis blev radioaktiviteten overvejende udskilt i fæces (~86 %) og i mindre grad i urin (~5 %) og galde (~6 %). Ca. 0,03 % af rilzabrutinib udskilles uændret i urinen.

Særlige populationer

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde køn, legemsvægt (interval 36-140 kg), race/etnicitet og alder (interval 12-80 år) ingen effekt af betydning på rilzabrutinibs farmakokinetik. Rilzabrutinibs farmakokinetik hos kinesiske og japanske populationer var den samme som hos den kaukasiske population.

Nedsat leverfunktion

Eksposeringen for rilzabrutinib øges ca. 1,5 gange ved let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) og ca. 4,5 gange ved moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Rilzabrutinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med let (60-90 ml/min) eller moderat (30-60 ml/min) nedsat nyrefunktion deltog i de kliniske studier med rilzabrutinib. Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at let eller moderat nedsat nyrefunktion ikke påvirker eksposeringen for rilzabrutinib.

Hæmning af transportører

In vitro blev rilzabrutinib vist at være et P-gp-substrat, og i mindre grad et potentielt substrat for BCRP. Rilzabrutinib var ikke et substrat for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP. *In vitro* udviste rilzabrutinib potentiale til at hæmme P-gp, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP. PBPK-simuleringer tyder imidlertid på, at rilzabrutinib ikke har nogen relevant effekt på P-gp-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater (se pkt. 4.5).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmaeksposering og BTK-okkupation

Rilzabrutinib har en kort systemisk eksposeringsvarighed med en lang virkningsvarighed på målet forårsaget af dets langsomme fraspaltning fra BTK. Ved terapeutiske doser hos raske forsøgspersoner blev der observeret varig BTK-okkupation i perifere mononukleære blodceller over en 24-timers periode.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

General toksicitet

I det toksikologiske studie af 6 måneders varighed med gentagne doser hos rotter blev øsofagus (blødning), duodenum (blødning), mavesækken (blødning), hjernen (inflammation; neutrofil inflammation), uterus (forstørret, pyometra), cervix (forstørret uterus), vagina (forstørret uterus) og ovarier (forstørret uterus) identificeret som målorganer. NOAEL (*no observed adverse effect level*) var 150 mg/kg/dag (AUC-eksposeringsmargin på 4,5 gange) for hanner og 50 mg/kg/dag (AUC-eksposeringsmargin på 3,7 gange) for hunner. Der blev ikke observeret nogen rilzabrutinib-relaterede ændringer, med undtagelse af hjernen, ved afslutningen af restitutionperioden på 4 uger. Der blev ikke observeret tegn på neurodegeneration eller cellulær ændring i hjernen.

I et studie af 9 måneders varighed med gentagne doser hos hunde blev mavesækken (øgede intraepitelliale lymfocytter med mucosa-atrofi) og leveren (Kupffer-cellepigmentering, Kupffer-cellehypertrofi og stigning i ALAT og ASAT) identificeret som målorganer. NOAEL i dette studie blev vurderet til at være 30 mg/kg/dag (AUC-eksposeringsmargin på 0,4 til 0,5 gange). Ved afslutningen af restitutionperioden på 4 uger var fundene i leveren og mavesækken, med undtagelse af Kupffer-cellepigmentering, normaliseret.

Karcinogenicitet/genotoksicitet

Rilzabrutinib var ikke mutagent i en *in vitro* revers bakteriel mutagenicitetstest (Ames-test), var ikke klastogent i en *in vitro* kromosomaberrationstest i humane perifere lymfocytter og var ikke klastogent i en *in vivo* mikronukleustest af knoglemarven i rotter.

Rilzabrutinib var ikke karcinogent i et studie af transgene mus med en varighed på 6 måneder. I et karcinogenicitetsstudie med en varighed på 2 år blev der observeret thyroideaadenomer og -karcinomer hos hanrotter ved 100 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 2,4 gange). Den non-karcinogene dosis blev vurderet til at være 30 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 0,64 gange) for hanner og 5 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 0,13 gange) for hunner. Transkriptomanalyser tyder på, at thyroideatumorer hos rotter stammer fra en rilzabrutinib-medieret perturbation af vedligeholdelsen af thyroideahormon. Denne non-genotoksiske effekt viste sig at være specifik for rotter med en mekanisme, der ikke anses relevant for mennesker, derfor vurderes potentialet for thyroideatumorer hos mennesker som værende lavt. I dette studie blev der observeret ikke-neoplastisk erythrocytose i de mesenteriske lymfeknuder.

Udviklings- og reproduktionstoksicitet

I det kombinerede fertilitetsstudie med han- og hunrotter blev der ikke observeret rilzabrutinib-relaterede effekter for nogen reproduktive parametre. NOAEL for fertilitet, reproduktionsevne og tidlig embryonal udvikling blev vurderet til at være 300 mg/kg/dag (ækvivalent dosis til mennesker er 48 mg/kg/dag), som var den højeste dosis, der blev evalueret.

I definitive embryoføtale toksicitetsstudier med rotter og kaniner blev der ikke observeret rilzabrutinib-relaterede effekter af føtal udvikling eller ydre, viscerale eller skeletale misdannelser. NOAEL for embryoføtal udvikling var 300 og 100 mg/kg/dag hos henholdsvis rotter og kaniner, hvilket var de højeste doser, der blev evalueret. Eksponeringsforhold (AUC) ved embryoføtal NOAEL sammenlignet med klinisk eksponering hos mennesker med 400 mg to gange dagligt var 11,1 og 4,5 gange hos henholdsvis rotter og kaniner. Skeletale ændringer af ukendt relevans blev observeret ved de samme højeste dosisniveauer. Ændringerne bestod i en forskydning i antallet af thorakale og lumbale vertebrae (rotter og kaniner) og en stigning i incidensen af supernumerære ribbenpar (rotter). Ingen sådanne ændringer blev observeret ved 150 og 30 mg/kg/dag (resulterende i henholdsvis 11,9 gange og 0,24 gange den kliniske eksponering ved 400 mg to gange dagligt) hos henholdsvis rotter og kaniner. I et eksplorativt dosisfastlæggende embryoføtal studie hos rotter blev der observeret øget post-implantationstab og forekomst af tidlig resorption samt nedsat føtalvægt ved 500 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 21,8 gange). Der blev observeret føtale ydre, viscerale og skeletale forandringer ved 500 mg/kg/dag. Der blev ikke registreret misdannelser ved $\leq$ 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 10 gange). I et eksplorativt dosisfastlæggende embryoføtal studie hos kaniner blev der observeret en lille stigning i forekomsten af tidlig resorption ved 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 5,6 gange). Der blev observeret føtale viscerale forandringer ved 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 5,6 gange).

I et præ-/postnatalt udviklingstoksicitetsstudie, der undersøgte effekterne af oralt administreret rilzabrutinib, blev NOAEL for den maternelle (F0) systemiske toksicitet vurderet til at være 50 mg/kg/dag (HED 8,1 mg/kg/dag). NOAEL for F1 neonatal-/udviklingstoksicitet blev vurderet til at være 150 mg/kg/dag (HED 24,2 mg/kg/dag), og NOAEL for F1 systemisk toksicitet hos forældredyrene, F1 reproduktionstoksicitet og F2 embryotoksicitet blev vurderet til at være 300 mg/kg/dag (ækvivalent dosis til mennesker er 48 mg/kg/dag).

Andre toksicitetsstudier

Rilzabrutinib udviste ikke fototoksisk potentiale i en *3T3 neutral red uptake* (NRU)-fototoksicitetstest *in vitro*.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460(i))
Crospovidon (type A) (E 1202)
Natriumstearyl fumarat

Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Talcum (E 553b)
Sunset yellow FCF (E 110)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, uigennemsigtig polyvinylchlorid (PVC)/polychlortrifluorethylen (PCTFE)-aluminium blisterpakning i et papetui med sol/måne-symboler indeholdende 28 tabletter.

Pakningsstørrelser:

Hvert blisteretui indeholder 28 filmovertrukne tabletter.

Hver pakning indeholder:

- 28 filmovertrukne tabletter
- 56 filmovertrukne tabletter (2 blisteretuier med hver 28)
- 196 filmovertrukne tabletter (7 blisteretuier med hver 28).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

I hver medlemsstat, hvor Wayrilz markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle patienter, der forventes at anvende Wayrilz, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsesmateriale:

- Patientkort (vedlagt i hver pakning, sammen med indlægssedlen)

1. Uddannelsesmateriale til patienten:

1.1. Patientkort:

Patientkortet er i overensstemmelse med produktets mærkning og omfatter følgende vigtige elementer:

- Rilzabrutinib bør ikke anvendes til gravide kvinder.
- Sproglig beskrivelse af, hvordan den potentielle risiko for eksponering under graviditet kan reduceres baseret på følgende:
 - Der skal udføres en graviditetstest før behandlingsstart med rilzabrutinib.
 - Kvinder i den fertile alder skal anvende en højeffektiv præventionsmetode under behandling med rilzabrutinib og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.
 - Rilzabrutinib kan reducere effekten af hormonal prævention. Derfor bør der anvendes en ikke-hormonel præventionsmetode, eller den mandlige partner bør anvende barrieremetode.
 - Hvis der opstår graviditet under behandling med rilzabrutinib, skal den behandlende læge kontaktes omgående.
- Kontaktinformationer på den læge, der ordinerer rilzabrutinib.
- Kvinder i den fertile alder skal instrueres i at tale med deres læge om prævention under behandling med rilzabrutinib.
- Patienten skal henvises til indlægssedlen for yderligere information om sikkerheden af rilzabrutinib.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (med blå boks)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wayrilz 400 mg filmovertrukne tabletter
rilzabrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg rilzabrutinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF (E 110).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Filmovertrukket tablet**

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1974/001 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/25/1974/002 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/25/1974/003 196 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Wayrilz 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**YDRE ETUI (uden blå boks)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wayrilz 400 mg filmovertukne tabletter
rilzabrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 400 mg rilzabrutinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF (E 110).

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukket tablet

28 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

1. Tryk her og hold nede
2. Træk blisterkortet ud

Åbningsvejledning:

[Billede med åbningsvejledning]

Tryk og hold knappen nede (1), mens blisterkortet trækkes ud (2).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Wayrilz 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Wayrilz 400 mg filmovertrukne tabletter
rilzabrutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Tag en tablet gennem munden to gange dagligt

Dag

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

Sol/måne-symbol

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER FOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wayrilz 400 mg
rilzabrutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Patientkort

Vigtig sikkerhedsinformation til kvinder, der tager Wayrilz (rilzabrutinib)

Behandelende læges navn: _____

Behandelende læges telefonnummer: _____

Graviditet

- Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet. Hvis du bliver gravid under behandlingen med rilzabrutinib, skal du straks kontakte din behandelende læge.
- Der bør tages en graviditetstest, før du begynder at tage dette lægemiddel.
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Prævention

- Det vides ikke, om rilzabrutinib påvirker effekten af hormonel prævention.
- Du skal anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen og i én måned efter, du har fået dette lægemiddel, for at undgå at blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel.
- Fortæl det til lægen, hvis du bruger hormonel prævention.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger om sikkerheden af rilzabrutinib.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Wayrilz 400 mg filmoovertrukne tabletter rilzabrutinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Wayrilz
3. Sådan skal du tage Wayrilz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Wayrilz indeholder det aktive stof rilzabrutinib. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes for Brutons tyrosinkinasehæmmere.

Wayrilz anvendes til behandling af voksne med immun trombocytopeni (ITP), når tidligere behandlinger af ITP ikke har virket godt nok. ITP er en autoimmun sygdom, hvor kroppens eget immunsystem angriber og ødelægger blodplader i blodet, forårsager træthed og øger risikoen for blødning. Blodplader er nødvendige for at hjælpe med størkning af blodet og til at stoppe blødning.

Det aktive stof i Wayrilz, rilzabrutinib, virker ved at blokere Brutons tyrosinkinase, som er et protein i kroppen, der spiller en rolle for immunsystemet (kroppens forsvarssystem). Ved at blokere dette protein kan Wayrilz mindske nedbrydningen af blodplader og medvirke til, at antallet af sunde blodplader i kroppen øges. Dette er med til at reducere risikoen for blødning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Wayrilz

Tag ikke Wayrilz

- hvis du er allergisk over for rilzabrutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Wayrilz (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis:

- du har en infektion eller hvis du ofte får infektioner.
- du har leverproblemer.

- du har en hjertelidelse, der kaldes for medfødt kort QT-syndrom, eller hvis nogen i din familie har dette syndrom. Hvis du tager rilzabrutinib, kan denne lidelse forværres.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter under 18 år. Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel hos denne aldersgruppe er ukendt.

Brug af andre lægemidler sammen med Wayrilz

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder især (men er ikke begrænset til), hvis du tager nogen af de nedenstående lægemidler. Det skyldes, at rilzabrutinib kan påvirke den måde, som nogle andre lægemidler virker på. Nogle andre lægemidler kan også påvirke den måde, som rilzabrutinib virker på.

- Lægemidler, der kan øge koncentrationen af rilzabrutinib i blodet, og dermed øge risikoen for bivirkninger
 - Ritonavir, itraconazol og fluconazol (anvendes til behandling af virus- og svampeinfektioner)
 - Clarithromycin og erythromycin (anvendes til behandling af infektioner forårsaget af bakterier)
 - Verapamil og diltiazem (anvendes til behandling af højt blodtryk)
- Lægemidler, der kan nedsætte koncentrationen af rilzabrutinib i blodet, og som dermed kan nedsætte virkningen
 - Rifampicin (anvendes til behandling af infektioner forårsaget af bakterier)
 - Carbamazepin og phenytoin (som er et lægemiddel mod krampeanfald og et stemningsstabiliserende lægemiddel)
 - Protonpumpehæmmere som f.eks. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol og pantoprazol (anvendes til behandling af sure opstød og halsbrand)
 - Hvis behandling med et mavesyrehæmmende lægemiddel er nødvendig, bør det overvejes at anvende et H2-blokkerende lægemiddel som f.eks. famotidin og cimetidin, eller antacida (anvendes til behandling af sure opstød). Tag rilzabrutinib mindst 2 timer før du tager disse lægemidler.
- Lægemidler, hvis koncentration kan øges af rilzabrutinib, og som dermed kan forstærke deres bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed, når disse lægemidler tages sammen med rilzabrutinib.
 - Midazolam (anvendes til behandling af kramper (krampeanfald) eller epilepsi).
 - Cyclosporin og tacrolimus (anvendes til at dæmpe immunreaktioner og forhindre organafstødning)
 - Digoxin (anvendes til behandling af unormal hjerterytme eller hjertesygdomme)
- Lægemidler, hvis virkning kan nedsættes, når de tages sammen med rilzabrutinib
 - Hormonel prævention. Det vides ikke, om rilzabrutinib påvirker effekten af hormonal prævention. Alternative eller yderligere former for prævention bør overvejes.

Brug af Wayrilz sammen med mad

Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med grapefrugt, stjernefrugt og produkter, der indeholder disse frugter, og med pomerans (bitter appelsin). Dette skyldes, at disse frugter kan øge mængden af dette lægemiddel i blodet.

Graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel under graviditet hos mennesker. Der bør tages en graviditetstest, før du begynder at tage dette lægemiddel. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention. Hvis du bliver gravid under behandlingen med rilzabrutinib, skal du straks kontakte din behandlende læge.

Det vides ikke, om rilzabrutinib påvirker effekten af hormonal prævention. Du skal anvende en sikker præventionsmetode, mens du får og én måned efter du har fået dette lægemiddel, for at undgå at blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel. Fortæl det til lægen, hvis du tager hormonal prævention.

Amning

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælken. Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Du og din læge skal beslutte, om du skal amme, eller om du skal have behandling med dette lægemiddel, under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling med lægemidlet for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, efter du har taget dette lægemiddel, skal du undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Wayrilz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Wayrilz indeholder sunset yellow FCF (E 110)

Sunset yellow FCF aluminiumlak er et farvestof, som kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Wayrilz

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 400 mg to gange dagligt (én tablet på 400 mg to gange pr. dag).

Du må ikke ændre din dosis eller stoppe med at tage lægemidlet, medmindre lægen eller apotekspersonalet har bedt dig om det.

Sådan skal lægemidlet tages

- Du kan tage dette lægemiddel med eller uden mad. Hvis du oplever diarré, kvalme eller mavesmerter under behandlingen, kan disse bivirkninger mindskes, hvis lægemidlet tages sammen med mad.
- Tag tabletterne på omtrent samme tidspunkt hver dag.
- Synk tabletterne hele med et glas vand. Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletterne.

Hvis du har taget for meget Wayrilz

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere af lægemidlet, end du skal. Du kan få bivirkninger (se punkt 4).

Hvis du har glemt at tage Wayrilz

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det samme dag, derefter skal doserne tages som normalt den efterfølgende dag.
- Den glemte dosis og den næste faste planlagte dosis skal tages med mindst 2 timers mellemrum.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du er usikker, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvornår du skal tage din næste dosis.

Hvis du holder op med at tage Wayrilz

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger - ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Kontakt straks lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

- COVID-19. Symptomerne omfatter feber, kulderystelser, hoste, vejrtrækningsbesvær, ondt i halsen eller nyopstået tab af smags- eller lugtesans.
- lungebetændelse. Symptomerne omfatter følelse af åndenød, brystmerter og hoste med misfarvet slim.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hyppige løse afføringer (diarré)
- Infektioner i næsen eller svælget (nasofaryngitis)
- Kvalme
- Hovedpine
- Mavesmerter
- COVID-19
- Ledsmarter (artralgi)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Lungebetændelse
- Svimmelhed
- Opkastning
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Hoste
- Hududslæt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etuiet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Wayrilz indeholder:

Aktivt stof: rilzabrutinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg rilzabrutinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne: mikrokrySTALLISK cellulose (E 460(i)), crospovidon (type A) (E 1202), natriumstearylformarat.
- Tabletovertræk: polyvinylalkohol (E 1203), macrogol (E 1521), titandioxid (E 171), talcum (E 553b), sunset yellow FCF (E 110) (se punkt 2 Wayrilz indeholder sunset yellow FCF (E 110)).

Udseende og pakningsstørrelser

Wayrilz er en orange filmovertrukket tablet, kapselformet med en størrelse på 16,6 × 8,1 mm, præget med "P" på den ene side og "400" på den anden side.

Wayrilz fås i en blisterpakning indeholdende 28 filmovertrukne tabletter i et papetui. På hvert blisterkort er der sol/måne-symboler til at hjælpe dig med at tage din dosis på det rette tidspunkt – solen symboliserer morgendosis og månen symboliserer aftendosis. Blisterkortene med både sol- og månesymboler indeholder det samme lægemiddel.

Hver æske indeholder 28 filmovertrukne tabletter i 1 etui, 56 filmovertrukne tabletter i 2 etuier eller 196 filmovertrukne tabletter i 7 etuier.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Holland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.