

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WAYRILZ 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Rilzabrutinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 0,8 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orangefarbene, kapselförmige Tablette von 16,6 × 8,1 mm Größe mit der Prägung „P“ auf der einen und „400“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

WAYRILZ wird angewendet zur Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungen refraktär sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krankheiten verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Rilzabrutinib beträgt 400 mg zweimal täglich.

Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren und magensäureneutralisierenden Wirkstoffen

Die empfohlene Anwendung zusammen mit Inhibitoren oder Induktoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A (CYP3A) und magensäureneutralisierenden Arzneimitteln ist in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 1: Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren und magensäureneutralisierenden Arzneimitteln

	Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Empfohlene Anwendung
CYP3A-Inhibitoren	Starker oder mäßig starker CYP3A-Inhibitor	Gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und mäßig starken oder starken CYP3A-Inhibitoren vermeiden. Bei kurzfristiger Anwendung dieser Inhibitoren (z. B. als Antiinfektiva über bis zu sieben Tage) Anwendung von Rilzabrutinib unterbrechen.
		Gleichzeitige Anwendung von Grapefruit, Sternfrucht, Bitterorangen oder Produkten, die diese Früchte enthalten, mit Rilzabrutinib vermeiden, da diese mäßig starke oder starke CYP3A-Inhibitoren sind.
	Schwacher CYP3A-Inhibitor	Keine Dosisanpassung.
CYP3A-Induktoren	Starker oder mäßig starker CYP3A-Induktor	Gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und mäßig starken oder starken CYP3A-Induktoren vermeiden.
	Schwacher CYP3A-Induktor	Keine Dosisanpassung.
magensäureneutralisierende Arzneimittel	Protonenpumpenhemmer (PPI)	Gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und PPI vermeiden.
	H2-Rezeptorantagonist oder Antazida	Wenn eine Behandlung mit einem magensäureneutralisierenden Arzneimittel erforderlich ist, Anwendung eines H2-Rezeptorantagonisten (H2RA) oder Antazidum in Erwägung ziehen. Rilzabrutinib mindestens 2 Stunden vor dem H2RA oder Antazidum einnehmen.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Rilzabrutinib ausgelassen wurde, sollten die Patienten die versäumte Dosis am selben Tag so bald wie möglich einnehmen und am nächsten Tag mit dem normalen Schema fortfahren. Zwischen der Einnahme der versäumten und der nächsten geplanten Dosis müssen mehr als 2 Stunden liegen. Es darf nicht die doppelte Menge eingenommen werden, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Absetzen

Die Behandlung mit Rilzabrutinib sollte nach 12-wöchiger Therapie abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nicht auf ein Niveau ansteigt, das ausreicht, um klinisch bedeutsame Blutungen zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Rilzabrutinib wurde in klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Rilzabrutinib wurde in klinischen Studien bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung sollte Rilzabrutinib nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rilzabrutinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren mit ITP sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Rilzabrutinib ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sollten jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, bei denen gastrointestinale Symptome auftreten, kann die Einnahme von Rilzabrutinib zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Tabletten dürfen nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt verabreicht wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen

Schwerwiegende Infektionen (einschließlich bakterieller, viraler oder Pilzinfektionen) wurden während klinischer Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Rilzabrutinib eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung überprüft werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung sollte Rilzabrutinib nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Bilirubin-

und Transaminasenwerte müssen vor Beginn, sowie, falls klinisch indiziert, im Verlauf der Behandlung mit Rilzabrutinib erhoben werden. Bei Patienten, die nach Rilzabrutinib auffällige Leberwerte zeigen, nach klinischem Ermessen die Leberwerte weiter überwachen sowie auf klinische Anzeichen und Symptome achten.

QT-Verkürzung

In den klinischen Studien mit ITP-Patienten traten keine klinisch relevanten Veränderungen des QTc-Intervalls auf. In einer umfassenden QT-Studie führte Rilzabrutinib zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus und die Sicherheitsrelevanz dieses Befundes nicht bekannt ist, sollten Ärzte bei der Verschreibung von Rilzabrutinib an Patienten mit einem Risiko für eine weitere Verkürzung ihres QTc-Intervalls (z. B. kongenitales Short-QT-Syndrom oder Patienten mit einem solchen Syndrom in der Familienanamnese) mit Vorsicht handeln.

Sonstige Bestandteile

Gelborange S

Dieses Arzneimittel enthält den Azofarbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rilzabrutinib wird hauptsächlich von CYP3A abgebaut.

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Rilzabrutinib erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und einem mäßig starken oder starken CYP3A-Inhibitor führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilzabrutinib. Erhöhte Rilzabrutinib-Konzentrationen können das Risiko für Rilzabrutinib-bedingte Nebenwirkungen erhöhen.

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor (Ritonavir) bei gesunden Probanden erhöhte die C_{\max} von Rilzabrutinib um ungefähr das 5-Fache und die AUC um das 8-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazol, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil, Diltiazem) und Rilzabrutinib ist zu vermeiden. Bei kurzfristiger Anwendung dieser Inhibitoren (z. B. als Antiinfektiva für sieben Tage oder weniger) ist die Anwendung von Rilzabrutinib zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und Grapefruit, Sternfrucht sowie Bitterorangen oder Produkten, die diese Früchte enthalten, ist zu vermeiden, da diese mäßig starke oder starke CYP3A-Inhibitoren sind.

P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren

Nach der gleichzeitigen Anwendung von Rilzabrutinib und einem starken P-gp-Inhibitor (Chinidin) wurde ein geringer Anstieg der Exposition gegenüber Rilzabrutinib um 12,7 % (AUC) gegenüber Rilzabrutinib allein beobachtet, was als klinisch nicht bedeutsam angesehen wird.

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Rilzabrutinib senken können

Die gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und mäßig starken oder starken CYP3A-Induktoren führt zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Rilzabrutinib. Die gleichzeitige Anwendung mit einem PPI führt zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Rilzabrutinib. Erniedrigte Plasmakonzentrationen von Rilzabrutinib können die Wirksamkeit von Rilzabrutinib verringern.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Induktor (Rifampicin) bei gesunden Probanden senkte die C_{\max} und die AUC von Rilzabrutinib um ungefähr 80 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und mäßig starken oder starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Magensäureneutralisierende Arzneimittel

Die Löslichkeit von Rilzabrutinib nimmt mit steigendem pH-Wert ab. Die gleichzeitige Anwendung mit einem PPI (Esomeprazol) senkte die AUC von Rilzabrutinib bei gesunden Probanden um 51 %. Die gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib mit einem H2-Rezeptorantagonisten (H2RA) (Famotidin) reduzierte die AUC von Rilzabrutinib um ungefähr 36 %. Wenn Rilzabrutinib mindestens 2 Stunden vor Famotidin verabreicht wurde, war keine signifikante Veränderung der Exposition gegenüber Rilzabrutinib zu beobachten.

Die gleichzeitige Anwendung von Rilzabrutinib und PPI ist zu vermeiden. Wenn die Behandlung mit einem magensäureneutralisierenden Arzneimittel erforderlich ist, sollte ein H2RA in Erwägung gezogen werden. Rilzabrutinib sollte mindestens 2 Stunden vor der Einnahme eines H2RA verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirkung eines Anstiegs des pH-Wertes des Magens durch Antazida auf die Pharmakokinetik von Rilzabrutinib wurde nicht untersucht und könnte mit der von Famotidin (H2RA) vergleichbar sein. Daher wird empfohlen, Rilzabrutinib mindestens 2 Stunden vor der Einnahme des Antazidums einzunehmen.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Rilzabrutinib verändert werden können

CYP3A-Substrate

Rilzabrutinib ist *in vitro* sowohl ein Inhibitor als auch ein Induktor des CYP3A4-Enzyms. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Rilzabrutinib mit einem CYP3A-Substrat (Midazolam) erhöhte die Exposition gegenüber dem Substrat bei gesunden Probanden um das 1,7-Fache. Wenn Midazolam 2 Stunden nach der Gabe von Rilzabrutinib verabreicht wurde, war die Exposition gegenüber Midazolam um ungefähr das 2,2-Fache erhöht. Die Wirkung eines Mehrfachdosis-Schemas mit Rilzabrutinib auf die CYP3A4-Aktivität wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilzabrutinib und CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin) ist Vorsicht geboten.

Substrate der Transporter

Rilzabrutinib hat *in vitro* das Potenzial gezeigt, die P-gp-, BCRP- und OATP1B3-Transporter zu hemmen. Es besteht ein mögliches Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen, daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Rilzabrutinib mit P-gp-, BCRP- oder OATP1B3-empfindlichen Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Ciclosporin, Tacrolimus) Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Hormonelle Kontrazeptiva

Die Wirkung von Rilzabrutinib auf die Plasmakonzentrationen hormoneller Kontrazeptiva ist nicht bekannt. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für mindestens

1 Monat nach Absetzen von Rilzabrutinib eine alternative nicht-hormonelle oder zusätzliche hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Rilzabrutinib und für 1 Monat nach Beendigung der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5 hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva). Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung überprüft werden.

Schwangerschaft

Rilzabrutinib sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht angewendet werden. Aufgrund der verfügbaren Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien kann ein Risiko für den Fetus bestehen (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Rilzabrutinib bei schwangeren Frauen vor.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorkommen von Rilzabrutinib oder seiner Metaboliten in der Muttermilch, zur Wirkung auf die Milchproduktion oder auf das gestillte Kind, vor. Es können keine Schlussfolgerungen gezogen werden, ob die Anwendung von Rilzabrutinib während der Stillzeit sicher ist oder nicht. Rilzabrutinib sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken, auch für das gestillte Kind, überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Rilzabrutinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Wirkungen von Rilzabrutinib auf die männliche und weibliche Fertilität wurden bei Ratten in Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag [Human Equivalent Dose (HED) 48 mg/kg/Tag] untersucht. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf eine Auswirkung auf die Fertilität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rilzabrutinib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Patienten, die Rilzabrutinib einnahmen, wurde über leichten Schwindel berichtet. Dies sollte bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten zum Führen von Kraftfahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö (34,5 %), Übelkeit (25,4 %), Kopfschmerzen (18,3 %), Bauchschmerzen (15,8 %), COVID-19 (15,5 %), Nasopharyngitis (11,6 %), and Arthralgie (11,3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Rilzabrutinib führten und die bei jeweils 2 Patienten (0,7 %) auftraten, waren Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen und Pneumonie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Falls nicht anders angegeben, basieren die folgenden Häufigkeiten von Nebenwirkungen auf den 284 ITP-Patienten, die in den klinischen Studien der Phase 1/2 und der Phase 3 mit Rilzabrutinib

behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Expositionsdauer betrug 6,6 Monate (Spanne von < 1 Monat bis 70,8 Monate).

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind nach der Hauptsystemorganklasse der einzelnen bevorzugten Begriffe nach MedDRA angeordnet. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Systemorganklassen nach Häufigkeit und abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit (Alle Grade)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Pneumonie*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Abdominalschmerzen	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig

* Aufgrund einer Aspergillose in 2 Fällen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Bei Patienten, die Rilzabrutinib erhielten, waren die häufigsten infektiösen Nebenwirkungen COVID-19 (15,5 %) und Nasopharyngitis (11,6 %). Die meisten Infektionen waren vom Grad 1 oder 2 und klangen innerhalb von 8 Tagen ab. Bei den Patienten, bei denen es zu einer infektiösen Nebenwirkung kam, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,9 Monate (Spanne von 1 Tag bis 41,7 Monate). In der Doppelblindphase der Studie LUNA 3 trat eine Infektion vom Grad 2 oder höher bei 17,3 % der Patienten in der Rilzabrutinib-Gruppe und 14,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Infektionen vom Grad 3 oder höher traten bei 3,8 % der Patienten in der Rilzabrutinib-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. In der doppelblinden Phase der LUNA-3-Studie trat als schwerwiegende Nebenwirkung eine Infektion vom Grad 3 oder höher bei 2 (1,5 %) Patienten in der Rilzabrutinib-Gruppe auf, darunter ein tödlicher Fall von Pneumonie infolge von Aspergillose und COVID-19, und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten, die Rilzabrutinib erhielten, waren die häufigsten gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Rilzabrutinib-Gruppe Diarrhö (34,5 %), Übelkeit (25,4 %) und Abdominalschmerzen (15,8 %). Die meisten gastrointestinalen Reaktionen waren vom Grad 1 und klangen mit einer medianen Dauer von 19 Tagen bei Übelkeit, 12 Tagen bei Abdominalschmerzen, und etwa 7 Tagen bei Diarrhö ab. Bei

den Patienten, bei denen eine gastrointestinale Nebenwirkung auftrat, betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von gastrointestinalen Störungen 4 Tage (Spanne von 1 Tag bis 12,7 Monate).

Ausschlag

Bei Patienten, die Rilzabrutinib erhielten, war der Ausschlag (einschließlich makulopapulöser Ausschlag, papulärer Ausschlag, erythematöser Ausschlag, juckender Ausschlag, Erythem, Erythema nodosum, Urtikaria) nicht schwerwiegend. Alle waren vom Grad 1 oder 2. Bei Patienten, bei denen Ausschlag als Nebenwirkung auftrat, betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten 3,4 Monate (Spanne von 6 Tage; 57,7 Monate).

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Von den Patienten, die Rilzabrutinib (n = 284) erhielten, waren 51 (17,9 %) der Patienten 65 Jahre oder älter. Bei diesen älteren Patienten traten bei 2 Patienten (3,9%) schwerwiegende Nebenwirkungen in Form einer Pneumonie auf. Bei Patienten unter 65 Jahren traten bei 3 Patienten (1,3 %) schwerwiegende Nebenwirkungen in Form einer Pneumonie und COVID-19 auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Rilzabrutinib bekannt. Bei einer Überdosierung ist der Patient engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und ggf. unverzüglich symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Wirkmechanismus

Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist ein intrazelluläres Signalmolekül der B-Zellen und Zellen des angeborenen Immunsystems. Bei B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zu Überleben, Proliferation und Reifung der B-Zellen. In Zellen des angeborenen Immunsystems beteiligt sich BTK an Entzündungswegen, die die Toll-like-Rezeptor-Signalübertragung, die Fc-Gamma-Rezeptor(FcγR)-Signalübertragung und die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms umfassen.

Rilzabrutinib ist ein selektiver, kovalenter, reversibler BTK-Inhibitor mit einer definierten Bindungsdauer an der BTK, zur Verminderung unerwünschter Wirkungen an anderen Zielstrukturen. Bei ITP vermittelt Rilzabrutinib seine therapeutische Wirkung durch Multi-Immunmodulation mittels Hemmung der B-Zell-Aktivierung, Unterbrechung der FcγR-vermittelten Phagozytose und potenziell Linderung der chronischen Entzündung im Zusammenhang mit ITP.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

In der Studie „Thorough QT“ führte die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Rilzabrutinib und einem CYP3A-Inhibitor (Ritonavir) zu einer Plasmaexposition, die 8-mal höher lag als unter

Rilzabrutinib allein. Unter diesen Bedingungen wurde keine klinisch relevante Verlängerung des mittleren QTc-Intervalls festgestellt. In derselben Studie wurde nach der supratherapeutischen Dosis eine konzentrationsabhängige Verkürzung des QTc-Intervalls mit einer maximalen Verkürzung von - 10,2 ms (90%-KI: -12,24, -8,16) beobachtet (Kombination von Rilzabrutinib und Ritonavir 100 mg). Die Verkürzung war geringer [-7,3 ms (90%-KI: -9,33, -5,19)] bei der Rilzabrutinib-Dosis von 400 mg zweimal täglich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rilzabrutinib bei erwachsenen Patienten mit primärer persistierender oder chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie der Phase 3 untersucht, in der auf eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase eine 28-wöchige unverblindete Phase und eine Langzeitverlängerung folgten, in beiden erhielten alle Patienten Rilzabrutinib (LUNA 3). Die in diese Studie aufgenommenen Patienten zeigten kein anhaltendes Ansprechen auf entweder intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIg/Anti-D) oder Kortikosteroide oder sie hatten eine dokumentierte Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen auf eine geeignete standardmäßige ITP-Therapie.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert Rilzabrutinib oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war nach vorheriger Splenektomie und Schweregrad der Thrombozytopenie stratifiziert.

Eine begleitende ITP-Medikation (orale Kortikosteroide und/oder Thrombopoetin-Rezeptoragonisten [TPO-RA]) war in stabilen Dosen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studie und während der gesamten doppelblinden Phase erlaubt und eine Notfalltherapie zulässig.

Nur Patienten, die in den ersten 12 Wochen der doppelblinden Phase ansprachen, konnten die doppelblinde Behandlung bis Woche 24 fortführen, bevor sie in die unverblindete Phase übergingen, während nicht ansprechende Patienten in Woche 13 in die unverblindete Phase wechseln konnten oder aus der Studie ausschieden. Nach Abschluss der unverblindeten Phase konnten geeignete Patienten in die Langzeitverlängerung aufgenommen werden.

In der Studie LUNA 3 wurden 202 Patienten randomisiert und behandelt, davon 133 in der Rilzabrutinib-Gruppe und 69 in der Placebo-Gruppe. Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter 47 Jahre (Spanne von 18 bis 80 Jahre), 62,9 % waren weiblich, 61,9 % kaukasischer und 31,7 % asiatischer Herkunft. Von den 202 Patienten waren 15,8 % (Rilzabrutinib) und 21,7 % (Placebo) 65 Jahre und älter, während 4,5 % (Rilzabrutinib) und 4,3 % (Placebo) 75 Jahre und älter waren.

Zu Studienbeginn hatte die Mehrzahl (92,6 %) der Patienten eine chronische ITP mit einer medianen Dauer seit der ITP-Diagnose von 7,69 Jahren (Spanne von 0,3 bis 52,2 Jahre). 27,7 % hatten sich einer Splenektomie unterzogen. Die mediane Thrombozytenzahl betrug 15 300/µl, wobei fast die Hälfte (48 %) der Werte unter 15 000/µl lagen. Vierundzwanzig Patienten (11,9 %) hatten nur eine vorherige Therapie und 178 Patienten (88,1 %) hatten ≥ 2 vorherige Therapien erhalten. Die mediane Anzahl früherer Therapien einschließlich Splenektomie betrug 4 (Spanne von 1 bis 15). Die vorangegangenen ITP-Therapien waren unterschiedlich, die häufigsten vorherigen Therapien waren Kortikosteroide (95,5 %), TPO-RA (68,8 %), IVIg oder Anti-D-Immunglobuline (55,4 %) und monoklonale Antikörper gegen CD20 bzw. Rituximab (35,1 %). Darüber hinaus erhielten 65,8 % der Patienten zu Studienbeginn sowohl Kortikosteroide als auch TPO-RA. Die Ausgangscharakteristika waren im Allgemeinen in beiden Gruppen ähnlich.

Während der doppelblinden Phase betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Rilzabrutinib 98 Tage (Spanne von 22 bis 182) und gegenüber Placebo 84 Tage (Spanne von 17 bis 173). Die kumulative Expositionsdauer gegenüber der Behandlung betrug 44,3 Teilnehmerjahre für die Rilzabrutinib-Gruppe und 17,9 Teilnehmerjahre für die Placebo-Gruppe. Alle mit Rilzabrutinib behandelten Patienten erhielten 400 mg zweimal täglich. Außerdem erhielten 39,8 % der Patienten Rilzabrutinib ohne Kortikosteroid oder TPO-RA, 25,6 % erhielten Rilzabrutinib und Kortikosteroide,

18,8 % erhielten Rilzabrutinib und TPO-RA und 15,8 % erhielten neben Rilzabrutinib sowohl Kortikosteroide als auch TPO-RA.

In den ersten 12 Wochen der doppelblinden Phase erreichten 85 (63,9 %) Patienten in der Rilzabrutinib-Gruppe und 22 (31,9 %) Patienten in der Placebo-Gruppe ein Ansprechen der Thrombozytenzahl ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ oder zwischen $30\,000/\mu\text{l}$ und $< 50\,000/\mu\text{l}$ und Verdopplung gegenüber dem Ausgangswert). Bei den Patienten, die während der doppelblinden Phase ansprachen, betrug die mediane Dauer bis zum Thrombozytenansprechen 15 Tage in der Rilzabrutinib-Gruppe bzw. 50 Tage in der Placebo-Gruppe. Patienten, die bis Woche 13 ein Ansprechen der Thrombozytenzahl erreichten, konnten die doppelblinde Phase fortführen. Fünfundfünfzig (41,4 %) und 55 (79,7 %) Patienten in der Rilzabrutinib- bzw. Placebo-Gruppe brachen die Doppelblind-Phase ab, weil keine vorab definierten Kriterien für ein Thrombozytenansprechen und/oder einen Mangel an Ansprechen nach Beurteilung des Prüfarztes erreicht wurden. Diese Patienten wurden in der primären Endpunktanalyse als Behandlungsversagen gewertet.

Primärer Endpunkt der Studie LUNA 3 war ein dauerhaftes Ansprechen der Thrombozyten. Ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen war das Erreichen einer wöchentlichen Thrombozytenzahl von $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ in mindestens 8 der letzten 12 Wochen in der 24-wöchigen doppelblinden Phase ohne Notfalltherapie. Der Anteil der Patienten, die ein dauerhaftes Ansprechen erreichten, war in der Rilzabrutinib-Gruppe (23,3 %) signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (0 %) während der doppelblinden Phase (Studienergebnisse siehe Tabelle 3). Ein numerisch höherer Prozentsatz von Patienten, die Rilzabrutinib zusammen mit CS und/oder TPO-RA erhielten, zeigte ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen (27,5 %) im Vergleich zu Patienten, die Rilzabrutinib als Monotherapie (17 %) erhielten.

Wichtige sekundäre Endpunkte umfassten die anhaltende Thrombozytenantwort, das Einsetzen des klinischen Ansprechens, die Anwendung einer Notfalltherapie und der patientenberichtete Endpunkt in Bezug auf Blutungen (siehe Tabelle 3 der Studienergebnisse).

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie LUNA 3 in der 24-wöchigen doppelblinden Phase – erwachsene ITT-Population

Studienergebnisse	Kenngröße	Rilzabrutinib 400 mg zweimal täglich (N = 133)	Placebo (N = 69)
Dauerhaftes Ansprechen der Thrombozyten¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95%-KI	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Risikodifferenz (95%-KI) vs. Placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-Wert < 0,0001		
Anzahl Wochen mit Ansprechen der Thrombozyten			
≥ 50 000/μl oder zwischen 30 000/μl und < 50 000/μl ²	LS ⁴ -Mittelwert (SF)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS-Mittelwert- differenz (SF) vs. Placebo	6,46 (0,782)	
	95%-KI	4,923; 7,990	
	p-Wert < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	LS-Mittelwert (SF)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS-Mittelwert- differenz (SF) vs. Placebo	6,31 (0,776)	
	95%-KI	4,787; 7,831	
	p-Wert < 0,0001		
Zeit bis zum ersten Ansprechen der Thrombozyten²	Mediane Anzahl an Tagen bis zum ersten Ansprechen der Thrombozyten (95%-KI)	36 (22; 44)	n. e. ⁵
	Hazard Ratio (95%-KI) vs. Placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-Wert < 0,0001		
Erfordernis einer Notfalltherapie	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Mediane Anzahl an Tagen bis zur ersten Anwendung einer Notfalltherapie (95%-KI)	n. e. ⁵	56 (36; n.e. ⁵)
	Hazard Ratio (95%-KI) vs. Placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-Wert = 0,0007		

Veränderung des IBLS-Scores⁶ in Woche 25 gegenüber dem Ausgangswert	LS-Mittelwert (SF)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS-Mittelwert-differenz (SF) vs. Placebo	-0,087 (0,0251)	
	95%-KI	-0,1358; -0,0373	
	p-Wert = 0,0006		

¹ Definiert als Anteil der Teilnehmer, die in den letzten 12 Wochen des 24-wöchigen verblindeten Behandlungszeitraums ohne Anwendung einer Notfalltherapie bei mindestens zwei Drittel von mindestens 8 nicht fehlenden planmäßigen wöchentlichen Thrombozytenmessungen Thrombozytenzahlen von $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ erreichten, vorausgesetzt, dass mindestens 2 nicht fehlende planmäßige wöchentliche Thrombozytenmessungen in den letzten 6 Wochen des 24-wöchigen Behandlungszeitraums bei $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ liegen.

² Thrombozytenzahl $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ oder zwischen $30\ 000/\mu\text{l}$ und $< 50\ 000/\mu\text{l}$ und mindestens Verdopplung gegenüber dem Ausgangswert ohne Anwendung einer Notfalltherapie.

³ Thrombozytenzahl $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ und mindestens Verdopplung gegenüber dem Ausgangswert ohne Anwendung einer Notfalltherapie.

⁴ LS: Least Square (Methode der kleinsten Quadrate)

⁵ n. e.: nicht erreicht

⁶ Die ITP-Blutungsskala (IBLS) ist ein Instrument zur Beurteilung von Blutungen mit Werten von 0 bis 2, wobei höhere Werte auf ein stärkeres Auftreten ausgeprägter Blutungen hinweisen. Durchschnitt aller anatomischer Strukturen.

Nach der doppelblinden Phase wurden 180 Patienten in die laufende unverblindete Phase (115 Patienten aus der Rilzabrutinib-Gruppe und 65 Patienten aus der Placebo-Gruppe der doppelblinden Phase) mit einer kumulativen Expositionsdauer gegenüber der Behandlung von 75,6 Teilnehmerjahren aufgenommen. Von diesen 180 Patienten haben 115 Patienten die 28-wöchige unverblindete Phase abgeschlossen.

Während der unverblindeten Phase erreichten 14/65 (21,5 %) der Patienten aus der Placebo-Gruppe nach der Exposition gegenüber Rilzabrutinib ein dauerhaftes Ansprechen, und 10/84 (11,9 %) der Patienten in der Rilzabrutinib-Gruppe erreichten ein dauerhaftes Ansprechen, obwohl sie dieses in der doppelblinden Phase nicht erreicht hatten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rilzabrutinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei ITP gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere C_{max} (% VK) und $AUC_{24\text{h}}$ (% VK) im Steady State wurden auf 150 ng/ml (56 %) bzw. 1 540 ng·h/ml (57,5 %) für die ITP-Population geschätzt. Nach Dosen von 400 mg zweimal täglich wurde eine 1,3-fache Akkumulation, die sich in der Veränderung der maximalen medianen Konzentrationen zeigte, beobachtet. Rilzabrutinib zeigt im Dosisbereich von 300 mg bis 600 mg einen ungefähr dosisproportionalen Anstieg der Exposition.

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Rilzabrutinib betrug 4,73 %. Die mediane Dauer bis zur maximalen Plasmakonzentration von Rilzabrutinib (t_{max}) betrug 0,5 bis 2,5 Stunden.

Einfluss von Nahrung

Bei Verabreichung einer einzelnen 400-mg-Tablette zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der AUC oder C_{max} von Rilzabrutinib im Vergleich zur Gabe im Nüchternzustand beobachtet. Die resultierende t_{max} war um 1,5 Stunden verlängert.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen in der terminalen Endphase (V_z) nach intravenöser Verabreichung beträgt 149 l. Die *in vitro* bestimmte Plasmaproteinbindung von Rilzabrutinib beträgt 97,5 %, hauptsächlich an humanes Serumalbumin gebunden, und das Blut-Plasma-Verhältnis liegt bei 0,786.

Biotransformation

Rilzabrutinib wird überwiegend durch CYP3A-Enzyme metabolisiert.

Elimination/Ausscheidung

Rilzabrutinib wird mit einer $t_{1/2}$ von ungefähr 3 bis 4 Stunden rasch aus dem Plasma entfernt. Nach Verabreichung einer einzelnen, ^{14}C -markierten Dosis von 400 mg Rilzabrutinib wurde die Radioaktivität überwiegend mit den Fäzes (~ 86 %) und in geringerem Umfang im Urin (~ 5 %) und in der Galle (~ 6 %) ausgeschieden. Ungefähr 0,03 % von Rilzabrutinib wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen hatten Geschlecht, Körpergewicht (Spanne von 36–140 kg), ethnische Zugehörigkeit und Alter (Spanne von 12–80 Jahre) keine relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Rilzabrutinib. Die Pharmakokinetik von Rilzabrutinib bei chinesischen und japanischen Populationen ist ähnlich der kaukasischen Population.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition gegenüber Rilzabrutinib war bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung um ungefähr das 1,5-Fache und bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um ungefähr das 4,5-Fache erhöht. Rilzabrutinib wurde bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter (60–90 ml/min) oder mittelschwerer (30–60 ml/min) Nierenfunktionsstörung nahmen an klinischen Studien mit Rilzabrutinib teil. Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass eine leichte oder mittelschwere Nierenfunktionsstörung die Rilzabrutinib-Exposition nicht beeinflusst.

Hemmung der Transporter

In vitro wurde gezeigt, dass Rilzabrutinib ein Substrat für P-gp und in geringerem Maße ein potenzielles Substrat für BCRP ist. Rilzabrutinib war kein Substrat für OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP. Rilzabrutinib zeigte *in vitro* ein Potenzial zur Hemmung von P-gp, OATP1B1, OATP1B3 und BSEP. Allerdings weisen PBPK-Simulationen darauf hin, dass Rilzabrutinib keine relevanten Wirkungen auf das P-gp-, BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Substrat hat (siehe Abschnitt 4.5).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Plasmaexposition und BTK-Rezeptorbesetzung

Rilzabrutinib weist eine kurze systemische Expositions-dauer bei langer Wirkdauer an der Zielstruktur auf, bedingt durch seine langsame Dissoziation von BTK. Bei therapeutischen Dosen bei gesunden

Probanden wurde eine dauerhafte BTK-Besetzung in peripheren mononukleären Blutzellen über einen Zeitraum von 24 Stunden beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

In einer 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurden Ösophagus (Hämorrhagie), Duodenum (Hämorrhagie), Magen (Hämorrhagie), Gehirn (Entzündung, neutrophile Entzündung), Uterus (Dehnung, Pyometra), Zervix (Uterusdehnung), Vagina (Uterusdehnung) und Ovarien (Uterusdehnung) als Zielorgane identifiziert. Der No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) betrug 150 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 4,5-fach) bei Männchen und 50 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 3,7-fach) bei Weibchen. Am Ende der 4-wöchigen Erholungsphase wurden abgesehen vom Gehirn keine mit Rilzabrutinib in Zusammenhang stehenden Veränderungen beobachtet. Es wurden keine Hinweise auf neurodegenerative oder zelluläre Veränderungen im Gehirn beobachtet.

In einer 9-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Hunden wurden Magen (vermehrte intraepitheliale Lymphozyten mit Schleimhautatrophie) und Leber (Kupffer-Zell-Pigmente, Kupffer-Zell-Hypertrophie und erhöhte ALT- und AST-Werte) als Zielorgane identifiziert. Der NOAEL in dieser Studie wurde als 30 mg/kg/Tag festgelegt (AUC-Expositionsspanne 0,4- bis 0,5-fach). Am Ende der 4wöchigen Erholungsphase waren die Leber- und Magenbefunde abgesehen von Kupffer-Zell-Pigmenten abgeklungen.

Karzinogenität/Genotoxizität

Rilzabrutinib war in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames) *in vitro* nicht mutagen, in einem Chromosomenaberrationstest mit humanen peripheren Lymphozyten *in vitro* nicht klastogen und auch in einem Mikrokerntest mit Knochenmarkzellen der Ratte *in vivo* nicht klastogen.

Rilzabrutinib war in einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen nicht karzinogen. In einer 2-jährigen Studie zur Karzinogenität an Ratten wurden bei männlichen Ratten bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 2,4-fach) Rilzabrutinib-bedingte Schilddrüsenadenome und -karzinome beobachtet. Die nicht-karzinogene Dosis wurde als 30 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 0,64-fach) bei Männchen und 5 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 0,13-fach) bei Weibchen bestimmt. Die Transkriptomanalyse legt nahe, dass Schilddrüsentumore bei Ratten aus einer Rilzabrutinib-vermittelten Störung der Schilddrüsenhormon-Erhaltungsspiegel resultieren. Da festgestellt wurde, dass dieser nicht-genotoxische Effekt spezifisch für Ratten ist und der Mechanismus als nicht relevant für den Menschen angesehen wird, wird das Potenzial für Schilddrüsentumoren beim Menschen als gering eingeschätzt. In dieser Studie wurde die nicht-neoplastische Beobachtung einer Erythrozytose in den mesenterialen Lymphknoten festgestellt.

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

In der kombinierten Studie zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurden für keinen der Reproduktionsparameter Rilzabrutinib-bedingte Wirkungen beobachtet. Der NOAEL für Fertilität, Reproduktionsleistung und frühembryonale Entwicklung wurde als 300 mg/kg/Tag (HED 48 mg/kg/Tag), d. h. die höchste untersuchte Dosis, bestimmt.

In definitiven Studien zur embryofetalen Toxizität bei Ratten und Kaninchen wurden keine Rilzabrutinib-bedingten fetalen entwicklungsbedingten und fetalen äußeren, viszeralen oder skelettalen Fehlbildungen beobachtet. Der NOAEL in Bezug auf die embryofetale Entwicklung betrug bei Ratten 300 mg/kg/Tag und bei Kaninchen 100 mg/kg/Tag, welches die höchsten untersuchten Dosen waren. Das Expositionsverhältnis (AUC) beim embryofetalen NOAEL im Vergleich zur humantherapeutischen Exposition bei 400 mg zweimal täglich betrug bei Ratten 11,1 und bei Kaninchen 4,5. Skelettale Variationen von unbekannter Relevanz wurden bei denselben höchsten Dosisstufen beobachtet. Die Variationen bestanden in einer veränderten Anzahl der Brust- und

Lendenwirbel (Ratten und Kaninchen) und einer erhöhten Inzidenz überzähliger Rippenpaare (Ratten). Solche Variationen wurden bei 150 und 30 mg/kg/Tag (was einer AUC-Expositionsspanne von 11,9- bzw. 0,24-fach der klinischen Exposition bei 400 mg zweimal täglich entspricht) bei Ratten bzw. Kaninchen nicht beobachtet. In einer explorativen Studie zur embryofetalen Untersuchung an Ratten wurde bei 500 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 21,8-fach) vermehrter Postimplantationsverlust und die Inzidenz einer frühen Resorption und verringertes fetales Gewicht beobachtet. Bei 500 mg/kg/Tag wurden fetale äußere, viszerale und skelettale Veränderungen beobachtet. Bei ≤ 150 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 10-fach) wurden keine Missbildungen festgestellt. In einer explorativen Studie zur embryofetalen Untersuchung von Kaninchen wurde bei 150 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 5,6-fach) eine leichte Zunahme der Inzidenz der frühen Resorption beobachtet. Bei 150 mg/kg/Tag (AUC-Expositionsspanne 5,6-fach) wurden fetale viszerale Veränderungen beobachtet.

In einer Studie zur prä-/postnatalen Entwicklungstoxizität, bei der die Wirkungen von oral verabreichtem Rilzabrutinib untersucht wurden, wurde der NOAEL der maternalen (F0) systemischen Toxizität als 50 mg/kg/Tag (HED 8,1 mg/kg/Tag) bestimmt. Der NOAEL für die neonatale/Entwicklungstoxizität bei F1-Tieren wurde als 150 mg/kg/Tag (HED 24,2 mg/kg/Tag) bestimmt, und die NOAEL für die parentale Systemtoxizität bei der F1-Generation, die Reproduktionstoxizität bei der F1-Generation und die embryonale Toxizität bei der F2-Generation wurden als 300 mg/kg/Tag (HED 48 mg/kg/Tag) bestimmt.

Andere Toxizitätsstudien

Rilzabrutinib zeigte im 3T3-Neutralrot-Fototoxizitätstest *in vitro* kein fototoxisches Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Crospovidon (Typ A) (E 1202)
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, undurchsichtige Polyvinylchlorid(PVC)/Polychlortrifluorethylen(PCTFE)-Aluminium-Blisterpackungen in einer Blisterkarte mit Tag-/Nacht-Symbolen, die 28 Filmtabletten enthält.

Packungsgrößen:

Jeder Blisterkarton enthält 28 Filmtabletten.

Jede Packung enthält:

- 28 Filmtabletten
- 56 (2 Blisterkartons zu je 28) Filmtabletten
- 196 (7 Blisterkartons zu je 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem WAYRILZ vertrieben wird, alle Patienten, die voraussichtlich WAYRILZ einnehmen werden, Zugang zum Schulungsmaterial für Patienten haben/das Schulungsmaterial erhalten:

- Patientenkarte (in jeder Packung beiliegend, zusammen mit der Packungsbeilage)

1. Schulungsmaterial für Patienten

1.1 Patientenkarte

Die Patientenkarte ist auf die Produktinformation abgestimmt und enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Rilzabrutinib sollte nicht von schwangeren Frauen angewendet werden.
- Beschreibung, wie das potenzielle Expositionsrisiko während der Schwangerschaft reduziert werden kann, basierend auf Folgendem:
 - Vor Beginn der Behandlung ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Rilzabrutinib und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
 - Rilzabrutinib könnte die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Daher sollte eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode angewendet werden oder der männliche Partner eine Barrieremethode anwenden.
 - Wenn eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Rilzabrutinib eintritt, kontaktieren Sie unverzüglich Ihren behandelnden Arzt.
- Kontaktdaten des Rilzabrutinib verschreibenden Arztes.
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, mit ihrem medizinischen Fachpersonal über Verhütungsmöglichkeiten während der Einnahme von Rilzabrutinib zu sprechen.
- Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass weitere Informationen zur Sicherheit von Rilzabrutinib der Packungsbeilage zu entnehmen sind.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WAYRILZ 400 mg Filmtabletten
Rilzabrutinib

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 400 mg Rilzabrutinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E 110).

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
196 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1974/001 28 Filmtabletten
EU/1/25/1974/002 56 Filmtabletten
EU/1/25/1974/003 196 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

WAYRILZ 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

BLISTERKARTON (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WAYRILZ 400 mg Filmtabletten
Rilzabrutinib

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 400 mg Rilzabrutinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E 110).

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

1. Hier drücken und festhalten
2. Blisterkarte herausziehen

Hinweis zum Öffnen:

[Bild für Anweisungen zum Öffnen]

Druckpunkt herunterdrücken und gedrückt halten (1), während Sie die Blisterkarte herausziehen (2).

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

WAYRILZ 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERKARTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WAYRILZ 400 mg Filmtabletten
Rilzabrutinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. B.

5. WEITERE ANGABEN

Nehmen Sie zweimal täglich eine Tablette ein.

Tag

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

Tag-/Nacht-Symbol

MINDESTANGABEN AUF AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Sanofi B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Patientenkarte

Wichtige Informationen zur Sicherheit für Frauen, die WAYRILZ (Rilzabrutinib) einnehmen

Name des behandelnden Arztes: _____

Telefonnummer des behandelnden Arztes: _____

Schwangerschaft

- Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn während der Behandlung mit Rilzabrutinib eine Schwangerschaft eintritt, kontaktieren Sie umgehend Ihren behandelnden Arzt.
- Führen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels einen Schwangerschaftstest durch.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen.

Empfängnisverhütung

- Es ist nicht bekannt, ob Rilzabrutinib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel beeinträchtigt.
- Sie sollten während der Behandlung und bis zu einem Monat nach der letzten Anwendung dieses Arzneimittels eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu vermeiden.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden.

Für zusätzliche Informationen zur Sicherheit von Rilzabrutinib lesen Sie bitte die Packungsbeilage.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

WAYRILZ 400 mg Filmtabletten Rilzabrutinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist WAYRILZ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von WAYRILZ beachten?
3. Wie ist WAYRILZ einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist WAYRILZ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist WAYRILZ und wofür wird es angewendet?

WAYRILZ enthält den Wirkstoff Rilzabrutinib. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren bezeichnet werden.

WAYRILZ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Immunthrombozytopenie (ITP) angewendet, wenn vorherige Behandlungen der ITP nicht gut genug gewirkt haben. Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung, bei der das körpereigene Immunsystem Blutplättchen im Blut angreift und zerstört, Müdigkeit verursacht und das Blutungsrisiko erhöht. Blutplättchen sind notwendig, um Gerinnsel zu bilden und Blutungen zu stoppen.

Der Wirkstoff in WAYRILZ, Rilzabrutinib, wirkt, indem es die Bruton-Tyrosinkinase hemmt, ein Eiweiß im Körper, das im Immunsystem (dem körpereigenen Abwehrsystem) eine Rolle spielt. Durch Hemmung dieses Eiweißes kann WAYRILZ die Zerstörung von Blutplättchen verringern und dazu beitragen, die Anzahl der gesunden Blutplättchen zu erhöhen. Dadurch wird das Blutungsrisiko gesenkt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von WAYRILZ beachten?

WAYRILZ darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rilzabrutinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn:

- Sie eine Infektion haben oder häufig Infektionen bekommen.
- Sie Leberprobleme haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sie an einer Herzerkrankung leiden, die als angeborenes *Short-QT-Syndrom* (Syndrom mit verkürztem QT-Intervall) bekannt ist, oder eine familiäre Vorbelastung für dieses Syndrom haben. Die Einnahme von Rilzabrutinib könnte diesen Zustand verschlimmern.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten unter 18 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe sind nicht bekannt.

Einnahme von WAYRILZ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, aber nicht begrenzt auf diese. Der Grund hierfür ist, dass Rilzabrutinib die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Außerdem können manche andere Arzneimittel die Wirkung von Rilzabrutinib beeinflussen.

- Arzneimittel, die die Konzentration von Rilzabrutinib im Blut erhöhen und dadurch Nebenwirkungen verstärken können
 - Ritonavir, Itraconazol und Fluconazol (zur Behandlung von Virus- und Pilzinfektionen)
 - Clarithromycin und Erythromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
 - Verapamil und Diltiazem (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Arzneimittel, die die Konzentration von Rilzabrutinib im Blut senken und dadurch die Wirksamkeit verringern können
 - Rifampicin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
 - Carbamazepin und Phenytoin (Antiepileptika und Stimmungsstabilisatoren)
 - Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol (zur Behandlung von Säurereflux und Sodbrennen)
 - Wenn eine Behandlung mit einem magensäureneutralisierenden Mittel erforderlich ist, können H₂-Blocker wie Famotidin und Cimetidin oder Antazida (zur Behandlung von Säurereflux) in Betracht gezogen werden. Nehmen Sie Rilzabrutinib mindestens 2 Stunden vor diesen Arzneimitteln ein.
- Arzneimittel, deren Konzentration durch Rilzabrutinib erhöht und deren Nebenwirkungen dadurch verstärkt werden könnten. Vorsicht ist angezeigt, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Rilzabrutinib eingenommen werden
 - Midazolam (zur Behandlung von Krampfanfällen oder Epilepsie)
 - Ciclosporin und Tacrolimus (zur Unterdrückung von Immunreaktionen und Verhinderung von Organabstoßungen)
 - Digoxin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder -erkrankungen)
- Arzneimittel, deren Wirksamkeit bei gleichzeitiger Einnahme mit Rilzabrutinib verringert sein könnten
 - Hormonelle Verhütungsmittel. Es ist nicht bekannt, ob Rilzabrutinib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel beeinträchtigt. Alternative oder zusätzliche Verhütungsmethoden sind in Betracht zu ziehen.

Einnahme von WAYRILZ zusammen mit Nahrungsmitteln

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruit, Sternfrucht sowie Bitterorangen oder Produkten, die diese Früchte enthalten ein. Der Grund hierfür ist, dass diese die Menge des Arzneimittels im Blut erhöhen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen zur Sicherheit dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Ein Schwangerschaftstest ist durchzuführen, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Dieses Arzneimittel sollte nicht angewendet werden, während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Rilzabrutinib schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren behandelnden Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob Rilzabrutinib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel beeinträchtigt. Sie sollten während und für einen Monat nach dieser Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu vermeiden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, um zusammen mit dem Arzt zu entscheiden, ob Sie stillen oder dieses Arzneimittel erhalten sollten, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens dieses Arzneimittels für die Mutter.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen, sollten Sie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

WAYRILZ enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

WAYRILZ enthält Gelborange S (E 110)

Gelborange S, Aluminiumsalz, ist ein Farbstoff, der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

3. Wie ist WAYRILZ einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich (eine Tablette zu 400 mg zweimal pro Tag).

Sie dürfen Ihre Dosis nur dann ändern oder die Einnahme dieses Arzneimittels nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wie wird dieses Arzneimittel eingenommen?

- Sie können dieses Arzneimittel unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen. Wenn bei Ihnen während der Behandlung Durchfall, Übelkeit oder Magen-/Bauchschmerzen auftreten, kann die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit diese Nebenwirkungen verringern.
- Nehmen Sie die Tabletten jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ein.

- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser. Die Tabletten nicht zerschneiden, zerkleinern oder kauen.

Wenn Sie eine größere Menge von WAYRILZ eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an einen Arzt oder Apotheker. Bei Ihnen können mögliche Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie die Einnahme von WAYRILZ vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis auslassen, nehmen Sie die versäumte Dosis am selben Tag ein, sobald Sie sich daran erinnern, und fahren Sie dann am nächsten Tag mit dem normalen Schema fort.
- Zwischen der Einnahme der versäumten und der nächsten geplanten Dosis müssen mehr als 2 Stunden liegen.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wann Sie Ihre nächste Dosis einnehmen sollen.

Wenn Sie die Einnahme von WAYRILZ abbrechen

Sie dürfen die Einnahme dieses Arzneimittels nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen – gelegentlich (kann bis zu 1 in 100 Behandelten betreffen)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- COVID-19. Zu den Symptomen gehören Fieber, Schüttelfrost, Husten, Atembeschwerden, Halsschmerzen oder neu auftretender Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns.
- Lungenentzündung (Pneumonie). Zu den Symptomen gehören Kurzatmigkeit, Brustschmerzen und Husten mit verfärbtem Auswurf.

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Häufiger weicher Stuhl (Diarrhö)
- Infektionen in Nase und Hals (Nasopharyngitis)
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Magen-/Bauchschmerzen
- COVID-19
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Schwindelgefühl
- Erbrechen
- Verdauungsstörung (Dyspepsie)
- Husten
- Hautausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist WAYRILZ aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blisterkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was WAYRILZ enthält

- Der Wirkstoff ist Rilzabrutinib. Jede Filmtablette enthält 400 mg Rilzabrutinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind
 - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Crospovidon (Typ A) (E 1202), Natriumstearyl fumarat.
 - Tablettenüberzug: Polyvinylalkohol (E 1203), Macrogol (E 1521), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Gelborange S (E 110) (siehe Abschnitt 2. WAYRILZ enthält Gelborange S (E 110)).

Wie WAYRILZ aussieht und Inhalt der Packung

WAYRILZ ist eine orangefarbene, kapselförmige Filmtablette von 16,6 × 8,1 mm Größe mit der Prägung „P“ auf der einen und „400“ auf der anderen Seite.

WAYRILZ wird in einem Blisterkarton mit 28 Filmtabletten in einer Blisterkarte bereitgestellt. Auf jeder Blisterkarte finden Sie Tag-/Nacht-Symbole, die Ihnen helfen, Ihre Dosis zur richtigen Zeit einzunehmen – die Sonne für die morgendliche Dosis und der Mond für die abendliche Dosis. Sowohl Sonnen- als auch Mondblister enthalten das gleiche Arzneimittel.

Jede Packung enthält 28 Filmtabletten in 1 Blisterkarton, 56 Filmtabletten in 2 Blisterkartons oder 196 Filmtabletten in 7 Blisterkartons.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.