

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WAYRILZ 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg rilzabrutinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 0,8 mg zonnegeel FCF (E 110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje tablet, capsulevormig van 16,6 x 8,1 mm, met aan de ene kant “P” en aan de andere kant “400”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

WAYRILZ is geïndiceerd voor de behandeling van immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische ziekten.

Dosering

De aanbevolen dosering rilzabrutinib is 400 mg tweemaal daags.

Gebruik in combinatie met CYP3A-remmers of -inductoren en maagzuurremmers

Aanbevelingen voor gebruik met remmers of inductoren van het cytochroom P450-enzym 3A (CYP3A) en maagzuurremmers zijn te vinden in tabel 1 (zie rubriek 4.5).

Tabel 1: Gebruik met CYP3A-remmers of -inductoren en maagzuurremmers

	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Aanbevolen gebruik
CYP3A-remmers	Sterke en matig sterke CYP3A-remmer	Vermijd gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met matig sterke of sterke CYP3A-remmers. Als deze remmers kortdurend worden gebruikt (zoals anti-infectiemiddelen gedurende maximaal zeven dagen), onderbreek dan het gebruik van rilzabrutinib.
		Vermijd gelijktijdige toediening van grapefruit (pompelmoes), stervrucht en producten die deze vruchten bevatten, en Sevilla-sinaasappelen met rilzabrutinib, aangezien deze vruchten matig sterke tot sterke CYP3A-remmers zijn.
	Zwakke CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing.
CYP3A-inductoren	Sterke en matig sterke CYP3A-inductoren	Vermijd gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met matig sterke of sterke CYP3A-inductoren.
	Zwakke CYP3A-inductor	Geen dosisaanpassing.
Maagzuurremmers	Protonpompremmers (PPI's)	Vermijd gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met PPI's.
	H2-receptorantagonisten of antacida	Als behandeling met een maagzuur verlagend middel nodig is, overweeg dan het gebruik van een H2-receptorantagonist (H2RA) of een antacidum. Neem rilzabrutinib ten minste 2 uur voor inname van de H2RA of het antacidum.

Gemiste dosis

Als een dosis rilzabrutinib wordt gemist, moeten patiënten de gemiste dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag innemen en de volgende dag terugkeren naar het normale schema. De gemiste dosis en de volgende reguliere dosis moeten meer dan 2 uur uit elkaar worden ingenomen. Er mogen geen extra tabletten ingenomen worden om de gemiste dosis in te halen.

Stopzetten

De behandeling met rilzabrutinib moet gestopt worden na 12 weken behandeling met rilzabrutinib indien het aantal bloedplaatjes niet is gestegen tot een voldoende hoog niveau om klinisch belangrijke bloedingen te voorkomen.

Speciale populatie

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere (≥ 65 jaar) patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig. Rilzabrutinib is in klinische studies niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A). Rilzabrutinib is niet onderzocht in klinische studies bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Bij patiënten met matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiëntie mag rilzabrutinib niet worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rilzabrutinib bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar met ITP zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Rilzabrutinib is voor oraal gebruik.

De tabletten mogen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Bij patiënten die gastro-intestinale symptomen ervaren, kan het gebruik van rilzabrutinib met voedsel de verdraagbaarheid verbeteren. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de tabletten in hun geheel met water door te slikken. De tabletten mogen niet gedeeld, geplet of gekauwd worden om ervoor te zorgen dat de volledige dosis correct wordt afgegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties

Ernstige infecties (inclusief bacteriële, virale of schimmelinfecties) zijn gemeld tijdens klinische studies (zie rubriek 4.8). Controleer patiënten in de gaten op klachten en verschijnselen van infectie en behandel dienovereenkomstig.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van rilzabrutinib (zie rubriek 4.6). De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden nagegaan vóór aanvang van de behandeling.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis mag rilzabrutinib niet worden toegediend (zie rubriek 5.2). Bilirubine en transaminasen moeten bij baseline worden beoordeeld en zoals klinisch geïndiceerd tijdens de behandeling met rilzabrutinib. Bij patiënten die afwijkende leverwaarden ontwikkelen na rilzabrutinib, moet men blijven controleren op afwijkende leverwaarden evenals voor eventuele klinische klachten en verschijnselen zoals klinisch geïndiceerd.

QT-verkorting

In de klinische studies met ITP-patiënten werden er geen klinisch betekenisvolle veranderingen in het QTc-interval waargenomen. In een grondige QT-studie veroorzaakte rilzabrutinib een verkorting van het QTc-interval (zie rubriek 5.1). Hoewel het onderliggende mechanisme en de relevantie voor de veiligheid van deze bevinding niet bekend zijn, moeten artsen rilzabrutinib met voorzichtigheid voorschrijven aan patiënten bij wie het risico bestaat dat hun QTc-interval verder wordt verkort (bijv. patiënten met het aangeboren kort QT-syndroom of patiënten met een familiegeschiedenis van een dergelijk syndroom).

Hulpstoffen

Zonnegeel FCF

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstof zonnegeel FCF (E 110), wat allergische reacties kan veroorzaken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rilzabrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A.

Middelen die de plasmaconcentraties van rilzabrutinib kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met een matig sterke of sterke CYP3A-remmer verhoogt de plasmaconcentraties van rilzabrutinib. Verhoogde rilzabrutinibconcentraties kunnen het risico op bijwerkingen van rilzabrutinib verhogen.

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-remmer (ritonavir) verhoogde de $C_{\max}$ van rilzabrutinib met ongeveer een factor 5 en de AUC met een factor 8 bij gezonde proefpersonen.

Vermijd gelijktijdige toediening van matig sterke of sterke CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, claritromycine, itraconazol, erytromycine, fluconazol, verapamil, diltiazem) met rilzabrutinib. Als deze remmers kortdurend worden gebruikt (zoals anti-infectiemiddelen gedurende zeven dagen of minder), onderbreek dan het gebruik van rilzabrutinib (zie rubriek 4.2).

Vermijd gelijktijdige toediening van grapefruit (pompelmoes), stervrucht en producten die deze vruchten bevatten, en Sevilla-sinaasappelen met rilzabrutinib, aangezien deze vruchten matig sterke of sterke CYP3A-remmers zijn.

P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Na gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met een sterke P-gp-remmer (kinidine) werd een bescheiden toename in blootstelling aan rilzabrutinib waargenomen, die als niet klinisch betekenisvol werd beschouwd, met 12,7% op de AUC in vergelijking met toediening van rilzabrutinib alleen.

Middelen die de plasmaconcentraties van rilzabrutinib kunnen verlagen

Gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met matig sterke of sterke CYP3A-inductoren verlaagt de plasmaconcentraties van rilzabrutinib. Gelijktijdige toediening met een PPI verlaagt de

plasmaconcentraties van rilzabrutinib. Verlaagde concentraties rilzabrutinib in plasma kunnen de werkzaamheid van rilzabrutinib verminderen.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-inductor (rifampicine) zorgde voor een afname van de C_{max} en AUC van rilzabrutinib met ongeveer 80% bij gezonde proefpersonen.

Vermijd gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met matig sterke of sterke CYP3A-inductoren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenytoïne) (zie rubriek 4.2.)

Maagzuurremmers

De oplosbaarheid van rilzabrutinib neemt af met een toenemende pH. Gelijktijdige toediening met een PPI (esomeprazol) zorgde voor een afname van de AUC van rilzabrutinib met 51% bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met een H2RA (famotidine) zorgde voor een afname van de AUC van rilzabrutinib met ongeveer 36% en er werd geen significante verandering waargenomen in de blootstelling aan rilzabrutinib als rilzabrutinib ten minste 2 uur voorafgaand aan famotidine werd toegediend.

Vermijd gelijktijdige toediening van rilzabrutinib met PPI's. Als behandeling met een maagzuurverlagend middel nodig is, overweeg dan het gebruik van een H2RA. Rilzabrutinib moet ten minste 2 uur vóór het nemen van een H2RA worden toegediend (zie rubriek 4.2). Het effect van het verhogen van de pH in de maag met antacida op de farmacokinetiek van rilzabrutinib is niet onderzocht en kan vergelijkbaar zijn met het effect dat wordt waargenomen met famotidine (H2RA). Daarom wordt aanbevolen om rilzabrutinib ten minste 2 uur vóór inname van het antacidum in te nemen.

Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door rilzabrutinib

CYP3A-substraten

Rilzabrutinib is *in vitro* zowel een remmer als een inductor van het CYP3A4-enzym. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg rilzabrutinib met een CYP3A-substraat (midazolam) verhoogde de blootstelling aan het substraat met een factor 1,7 bij gezonde proefpersonen. Wanneer midazolam 2 uur na de dosis rilzabrutinib werd toegediend, was er een toename van de blootstelling aan midazolam met een factor van ongeveer 2,2. Het effect van meervoudige dosering van rilzabrutinib op CYP3A4-activiteit is niet onderzocht in klinische studies. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van rilzabrutinib en CYP3A-substraten met een nauw therapeutisch venster (bijv. ciclosporine).

Transporter-substraten

Rilzabrutinib heeft de potentie om de P-gp-, BCRP- en OATP1B3-transporters *in vitro* te remmen. Er is een mogelijk risico op geneesmiddelinteracties, daarom is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig toedienen van rilzabrutinib met P-gp-, BCRP- of OATP1B3-gevoelige substraten met een nauw therapeutisch venster (bijv. digoxine, ciclosporine, tacrolimus) (zie rubriek 5.2).

Hormonale anticonceptiva

Het effect van rilzabrutinib op de plasmaconcentraties van hormonale anticonceptiva is onbekend. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, een niet-hormonaal alternatief of een aanvullende zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na het stoppen met rilzabrutinib (zie paragraaf 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met rilzabrutinib en gedurende 1 maand na het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.5 betreffende mogelijke interactie met hormonale anticonceptiva). De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden nagegaan alvorens de behandeling wordt gestart.

Zwangerschap

Rilzabrutinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Op basis van de beschikbare niet-klinische dierstudies kan er een risico bestaan voor de foetus (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van rilzabrutinib bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er zijn geen beschikbare gegevens over de aanwezigheid van rilzabrutinib of de metabolieten ervan in de moedermelk, de effecten op de melkproductie of op de met moedermelk gevoede zuigeling. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de veiligheid van rilzabrutinib tijdens de borstvoeding. Rilzabrutinib mag tijdens de borstvoeding alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's, inclusief die voor het met moedermelk gevoede kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rilzabrutinib op de menselijke vruchtbaarheid. Effecten van rilzabrutinib op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid werden onderzocht bij ratten in doses tot 300 mg/kg per dag [humaan equivalente dosis (HED) 48 mg/kg per dag]. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op enig effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rilzabrutinib kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Lichte duizeligheid is gemeld bij sommige patiënten die rilzabrutinib gebruiken en moet worden overwogen bij het beoordelen van het vermogen van een patiënt om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree (34,5%), misselijkheid 25,4%, hoofdpijn (18,3%), buikpijn (15,8%), COVID-19 (15,5%), nasofaryngitis (11,6%) en artralgie (11,3%). De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van rilzabrutinib, die elk optraden bij 2 patiënten (0,7%), waren diarree, misselijkheid, hoofdpijn en longontsteking.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders vermeld, zijn de volgende frequenties van bijwerkingen gebaseerd op de 284 ITP-patiënten die zijn blootgesteld aan rilzabrutinib in de klinische fase 1/2- en fase 3-studies (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur was 6,6 maanden (bereik: <1 maand tot 70,8 maanden).

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens de primaire systeem/orgaanklasse (SOC) voor elke voorkeursterm in MedDRA. De bijwerkingen worden binnen elke SOC gerangschikt op frequentie en gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Lijst van geneesmiddelenbijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie (alle graden)
Infecties en parasitaire aandoeningen	COVID-19	Zeer vaak
	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Longontsteking*	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitlag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Zeer vaak

*In 2 gevallen als gevolg van aspergillose

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

Bij patiënten die werden blootgesteld aan rilzabrutinib waren de meest voorkomende bijwerkingen van infectieuze aard COVID-19 (15,5%) en nasofaryngitis (11,6%). De meeste infecties waren van graad 1 of 2 en verdwenen binnen 8 dagen. Voor degenen die een infectie als bijwerking kregen, was de mediane tijd tot optreden daarvan 2,9 maanden (bereik: 1 dag; 41,7 maanden). In de dubbelblinde periode van de LUNA-3-studie trad graad 2 of hoger op bij respectievelijk 17,3% en 14,5% in de rilzabrutinibgroep en de placebogroep. Graad 3 of hoger trad op bij 3,8% in de rilzabrutinibgroep en bij niemand in de placebogroep. In het dubbelblinde gedeelte van de LUNA-3-studie trad bij 2 (1,5%) patiënten in de rilzabrutinibgroep een ernstige infectie van graad 3 of hoger als bijwerking op, waaronder een dodelijk geval van longontsteking door aspergillose en COVID-19, en bij geen enkele patiënt in de placebogroep.

Gastro-intestinale (GI) bijwerkingen

Bij patiënten die werden blootgesteld aan rilzabrutinib, waren de meest voorkomende GI-bijwerkingen diarree (34,5%), misselijkheid (25,4%) en buikpijn (15,8%). De meerderheid van de GI-bijwerkingen waren van graad 1 en verdwenen met een mediane duur van 19 dagen voor misselijkheid, 12 dagen buikpijn en ongeveer 7 dagen voor diarree. Voor degenen die een GI-bijwerking ondervonden, was de mediane tijd tot aanvang van de GI-stoornissen 4 dagen (bereik: 1 dag; 12,7 maanden).

Huiduitslag

Bij patiënten die werden blootgesteld aan rilzabrutinib, waren de gevallen van huiduitlag (waaronder maculo-papulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, pruritus, erytheem, erythema nodosum en urticaria) allemaal niet ernstig. Alle gevallen waren van graad 1 of 2. Voor

degenen die huiduitslag als bijwerking kregen, was de mediane tijd tot het optreden daarvan 3,4 maanden (bereik: 6 dagen; 57,7 maanden).

Andere speciale populatie

Ouderen

Onder de patiënten die zijn blootgesteld aan rilzabrutinib (n=284), waren 51 (17,9%) patiënten 65 jaar of ouder. Bij deze oudere patiënten ondervonden 2 (3,9%) patiënten de ernstige bijwerking longontsteking. Bij patiënten jonger dan 65 jaar hadden 3 (1,3%) patiënten als ernstige bijwerking longontsteking en COVID-19.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met rilzabrutinib. In het geval van een overdosering moet de patiënt nauwlettend gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet er onmiddellijk een gepaste symptomatische behandeling gestart worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Bruton-tyrosinekinase (BTK) is een intracellulair signaleringsmolecuul van de B-cel en aangeboren immuuncellen. In B-cellen leidt BTK-signalering tot overleving, proliferatie en rijping van B-cellen. In aangeboren immuuncellen neemt BTK deel aan inflammatoire routes, waaronder toll-like receptorsignalering, Fc-gammareceptorsignalering en de activering van het NLRP3-inflammasoom.

Rilzabrutinib is een selectieve, covalente, reversibele BTK-remmer, met een op maat gemaakte verblijfstijd op BTK om off-target effecten te verminderen. Bij ITP medieert rilzabrutinib het therapeutische effect door middel van multi-immuunmodulatie door remming van B-celactivering, onderbreking van FcγR-gemedieerde fagocytose en mogelijk verbetering van chronische inflammatie in verband met ITP.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

In de 'Grondige QT-studie' resulteerde gelijktijdige toediening van 400 mg rilzabrutinib en de CYP3A-remmer (ritonavir) in een plasmablootstelling die 8 keer hoger was dan die van alleen rilzabrutinib. Onder deze omstandigheden was er geen verlenging van het gemiddelde QTc-interval van enig klinisch relevant effect. In dezelfde studie werd een concentratieafhankelijke verkorting van het QTc-interval waargenomen met een maximale verkorting van -10,2 ms (90%-BI: -12,24; -8,16) na de supratherapeutische dosis (combinatie van rilzabrutinib en ritonavir 100 mg). De verkorting was kleiner [-7,3 ms (90%-BI: -9,33; -5,19)] bij de dosering rilzabrutinib 400 mg tweemaal daags.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van rilzabrutinib bij volwassen patiënten met primaire persisterende of chronische immuutrombocytopenie (ITP) werd beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde (DB), placebogecontroleerde fase 3-studie met parallelle groepen, bestaande uit 24 weken geblindeerde behandeling, gevolgd door een 'open label' (OL)-periode van 28 weken en een langetermijnnextensieperiode (LTE-periode) waarin alle patiënten rilzabrutinib kregen (de LUNA-3-studie). De patiënten die aan deze studie deelnamen, hadden geen persisterende respons op intraveneus immunoglobuline (IVIg/anti-D) of corticosteroiden (CS), of hadden een gedocumenteerde intolerantie voor of onvoldoende respons op een standaardbehandeling voor ITP.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar rilzabrutinib of placebo en randomisatie werd gestratificeerd met betrekking tot eerdere splenectomie en ernst van trombocytopenie.

Gelijktijdig gebruik van ITP-geneesmiddelen [orale CS en/of trombopoëtinereceptoragonist (TPO-RA)] was in stabiele doses toegestaan ten minste 2 weken vóór de start van de studie en gedurende de DB-periode. Rescuetherapie was toegestaan.

Alleen patiënten die een respons hadden tijdens de eerste 12 weken van de DB-periode konden de DB-behandeling voortzetten tot week 24 alvorens te starten met de OL-periode. Degenen zonder respons konden beginnen met de OL-periode in week 13 of stoppen met de studie. Na voltooiing van de OL-periode konden geschikte patiënten doorgaan naar de LTE-periode.

In de LUNA-3-studie werden 202 patiënten gerandomiseerd en behandeld, 133 in de rilzabrutinibgroep en 69 in de placebogroep. Bij baseline was de mediane leeftijd 47 jaar (bereik: 18 tot 80 jaar), 62,9% was vrouw, 61,9% was wit en 31,7% Aziatisch. Van de 202 patiënten was 15,8% (rilzabrutinib) en 21,7% (placebo) 65 jaar en ouder, terwijl 4,5% (rilzabrutinib) en 4,3% (placebo) 75 jaar en ouder was.

Bij baseline had de meerderheid (92,6%) van de patiënten chronische ITP, met een mediane tijd sinds de ITP-diagnose van 7,69 jaar (bereik: 0,3 tot 52,2 jaar) en 27,7% had een splenectomie ondergaan. Het mediane aantal bloedplaatjes was 15.300/ μ l, met bij bijna de helft van de patiënten (48%) lager dan 15.000/ μ l. Vierentwintig (11,9%) patiënten hadden slechts 1 eerdere behandeling en 178 (88,1%) patiënten hadden ≥ 2 eerdere behandelingen ondergaan. Het mediane aantal eerdere behandelingen, waaronder splenectomie, was 4 (bereik: 1 tot 15). Eerdere ITP-behandelingen varieerden, waarbij de meest voorkomende eerdere behandelingen CS (95,5%), TPO-RA's (68,8%), IVIg- of anti-D-immunoglobulinen (55,4%) en anti-CD20 monoklonale antilichamen/rituximab (35,1%) waren. Daarnaast kreeg 65,8% van de patiënten bij baseline zowel CS als TPO-RA's. Baselinekenmerken waren over het algemeen vergelijkbaar in beide groepen.

Tijdens de DB-periode was de mediane duur van blootstelling 98 dagen (bereik: 22 tot 182) en 84 dagen (bereik: 17 tot 173) voor respectievelijk de rilzabrutinibgroep en de placebogroep. De cumulatieve blootstellingsduur aan de behandeling was respectievelijk 44,3 deelnemerjaren en 17,9 deelnemerjaren voor de rilzabrutinibgroep en de placebogroep. Alle met rilzabrutinib behandelde patiënten kregen tweemaal daags 400 mg. Daarnaast kreeg 39,8% van de patiënten rilzabrutinib zonder CS of TPO-RA, 25,6% kreeg rilzabrutinib en CS, 18,8% kreeg rilzabrutinib en TPO-RA en 15,8% kreeg rilzabrutinib en zowel CS als TPO-RA.

Tijdens de eerste 12 weken van de DB-periode bereikten respectievelijk 85 (63,9%) patiënten en 22 (31,9%) patiënten in de rilzabrutinibgroep en de placebogroep een respons in het aantal bloedplaatjes ($\geq 50.000/\mu$ l of tussen 30.000/ μ l en $< 50.000/\mu$ l en verdubbeld ten opzichte van de baseline). Bij de patiënten die tijdens de DB-periode een respons hadden, bedroeg de mediane tijd tot bloedplaatjesrespons respectievelijk 15 dagen en 50 dagen voor de rilzabrutinibgroep en de placebogroep. Degenen die in week 13 een respons in het aantal bloedplaatjes bereikten, kwamen in aanmerking om door te gaan met de DB-periode. Vijfenvijftig (41,4%) en 55 (79,7%) patiënten in de rilzabrutinib- en placebogroepen stopten respectievelijk met de DB-periode omdat zij niet voldeden aan de vooraf gedefinieerde criteria voor plaatjesrespons en/of vanwege gebrek aan respons volgens

het oordeel van de onderzoeker. Deze personen werden in de analyse van het primaire eindpunt als deelnemer met behandelingsfalen beschouwd.

In de LUNA-3-studie was het primaire eindpunt blijvende bloedplaatjesrespons. Een blijvende bloedplaatjesrespons was het bereiken van een wekelijks plaatjesaantal $\geq 50.000/\mu\text{l}$ gedurende ten minste 8 van de laatste 12 weken van de 24 weken durende DB-periode zonder rescuetherapie. Het percentage patiënten dat blijvende respons bereikte, was significant hoger in de rilzabrutinibgroep (23,3%) in vergelijking met de placebogroep (0%) tijdens de DB-periode (zie tabel 3 voor de studieresultaten). Een numeriek hoger percentage patiënten dat rilzabrutinib kreeg met gelijktijdig CS en/of TPO-RA, had een blijvende bloedplaatjesrespons (27,5%) in vergelijking met degenen die rilzabrutinib als monotherapie kregen (17%).

Belangrijkste secundaire eindpunten waren persistentie van bloedplaatjesrespons, tijd tot klinische respons, gebruik van rescuetherapie en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten betreffende bloedingen (zie tabel 3 voor de studieresultaten).

Tabel 3: Resultaten van de LUNA-3-studie tijdens de 24 weken durende DB-periode – volwassenen ITT-populatie

Studieresultaten	Statistiek	Rilzabrutinib 400 mg tweemaal daags (N=133)	Placebo (N=69)
Blijvende bloedplaatjesrespons¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95%-BI	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Risicoverschil (95%-BI) vs. placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	p-waarde <0,0001		
Aantal weken met bloedplaatjesrespons			
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ of tussen $30.000/\mu\text{l}$ en $< 50.000/\mu\text{l}$ ²	LS ⁴ -gemiddelde (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Vershil in LS- gemiddelde (SE) vs. placebo	6,46 (0,782)	
	95%-BI	4,923; 7,990	
	p-waarde <0,0001		
$\geq 30.000/\mu\text{l}$ ³	LS-gemiddelde (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Vershil in LS- gemiddelde (SE) vs. placebo	6,31 (0,776)	
	95%-BI	4,787; 7,831	
	p-waarde <0,0001		
Tijd tot eerste bloedplaatjesrespons²	Mediaan aantal dagen tot eerste bloedplaatjesrespons (95%-BI)	36 (22, 44)	NB ⁵
	Hazardratio (95%-BI) vs. placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	p-waarde <0,0001		
Rescuetherapie vereist	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Mediaan aantal dagen tot het eerste gebruik van rescuetherapie (95%-BI)	NB ⁵	56 (36, NB ⁵)

	Hazardratio (95%-BI) vs. placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	p-waarde = 0,0007		
Verandering ten opzichte van baseline in IBLS-score⁶ in week 25	LS-gemiddelde (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Vershil in LS-gemiddelde (SE) vs. placebo	-0,087 (0,0251)	
	95%-BI	-0,1358; -0,0373	
	p-waarde = 0,0006		

¹ Gedefinieerd als het percentage deelnemers dat in staat is om een bloedplaatjesaantal van $\geq 50.000/\mu\text{l}$ te bereiken voor $\geq$ twee derde van ten minste 8 niet-ontbrekende wekelijkse geplande plaatjesmetingen in de laatste 12 weken van de 24 weken durende geblindeerde behandelingsperiode zonder rescuetherapie, op voorwaarde dat ten minste 2 niet-ontbrekende wekelijkse geplande plaatjesmetingen $\geq 50.000/\mu\text{l}$ zijn tijdens de laatste 6 weken van de 24 weken durende geblindeerde behandelingsperiode.

² Bloedplaatjesaantal $\geq 50.000/\mu\text{l}$ of tussen $30.000/\mu\text{l}$ en $<50.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van de baseline bij afwezigheid van rescuetherapie.

³ Bloedplaatjesaantal $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van de baseline bij afwezigheid van rescuetherapie.

⁴ LS: Least Square (kleinste kwadraten)

⁵ NB: Niet bereikt

⁶ De ITP-bloedingsschaal (IBLS) is een vragenlijst voor bloedingsbeoordeling, met scores variërend van 0 tot 2, waarbij hogere scores een hogere aanwezigheid van duidelijke bloeding aangeven; gemiddeld over anatomische locaties.

Na de DB-periode begonnen 180 patiënten met de OL-periode (115 patiënten uit de rilzabrutinibgroep en 65 patiënten uit de placebogroep in de DB-periode) met een cumulatieve blootstellingsduur aan de behandeling van 75,6 deelnemerjaren. Van deze 180 patiënten voltooiden 115 patiënten de 28 weken durende OL-periode.

In de OL-periode bereikten 14/65 (21,5%) patiënten uit de placebogroep een duurzame respons na blootstelling aan rilzabrutinib, en bereikten 10/84 (11,9%) patiënten in de rilzabrutinibgroep een duurzame respons, hoewel zij tijdens de DB-periode geen duurzame respons bereikten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rilzabrutinib in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten met ITP (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde $C_{\max}$ (%CV) en AUC_{24h} (%CV) bij *steady state* werden geschat op 150 ng/ml (56%) en respectievelijk 1.540 ng.h/ml (57,5%), voor de ITP-populatie. De dosisaccumulatie, zoals weergegeven door de verandering in maximale mediane concentraties, was 1,3-voudig na dosering bij 400 mg tweemaal daags. Rilzabrutinib vertoont ongeveer dosisproportionele toenames in blootstelling over het dosisbereik van 300 mg tot 600 mg.

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van rilzabrutinib was 4,73%. De mediane tijd tot piekconcentraties van rilzabrutinib in plasma ($T_{\max}$) bedroeg 0,5 tot 2,5 uur.

Effecten van voedsel

Er werden geen klinisch significante verschillen in AUC of $C_{\max}$ van rilzabrutinib waargenomen na toediening van een enkele tablet van 400 mg met een vetrijke maaltijd en een calorierijke maaltijd in vergelijking met dosering onder nuchtere omstandigheden. De resulterende $T_{\max}$ werd met 1,5 uur uitgesteld.

Distributie

Het distributievolume in de terminale fase (V_z) na intraveneuze toediening is 149 l. De plasma-eiwitbinding van rilzabrutinib *in vitro* is 97,5%, voornamelijk gebonden aan humaan serumalbumine, en de bloed-plasmaverhouding is 0,786.

Metabolisme

Rilzabrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-enzymen.

Eliminatie/uitscheiding

Rilzabrutinib wordt snel uit het plasma verwijderd, met een $t_{1/2}$ van ongeveer 3 tot 4 uur.

Na toediening van een enkele ¹⁴C-gelabelde dosis rilzabrutinib van 400 mg werd radioactiviteit voornamelijk uitgescheiden in de feces (~86%) en in mindere mate in de urine (~5%) en gal (~6%). Ongeveer 0,03% van rilzabrutinib wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Speciale populaties

Op basis van populatiefarmakokinetische (FK)-analyse hadden geslacht, lichaamsgewicht (bereik: 36–140 kg), ras/ethniciteit en leeftijd (bereik: 12–80 jaar) geen betekenisvol effect op de FK van rilzabrutinib. De FK van rilzabrutinib in Chinese en Japanse populaties is vergelijkbaar met die in de Kaukasische populatie.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling aan rilzabrutinib nam met een factor van ongeveer 1,5 toe bij lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) en met een factor van ongeveer 4,5 bij matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B). Rilzabrutinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).

Nierinsufficiëntie

Patiënten met lichte (60–90 ml/min) of matig ernstige (30–60 ml/min) nierinsufficiëntie namen deel aan klinische studies met rilzabrutinib. Populatiefarmacokinetische analyse suggereert dat lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie geen invloed heeft op de blootstelling aan rilzabrutinib.

Remming van de transporter

In vitro is aangetoond dat rilzabrutinib een P-gp-substraat is en in mindere mate mogelijk een substraat van BCRP. Rilzabrutinib was geen substraat voor OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 of BSEP. Rilzabrutinib vertoonde *in vitro* de potentie om P-gp, OATP1B1, OATP1B3 en BSEP te remmen. PBPK-simulaties suggereren echter dat rilzabrutinib geen relevant effect heeft op P-gp, BCRP, OATP1B1 en OATP1B3-substraat (zie rubriek 4.5).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Plasmablootstelling en BTK-bezetting

Rilzabrutinib heeft een korte systemische blootstellingsduur met een lange werkingsduur op het doel vanwege de trage dissociatie van BTK. Bij therapeutische doses bij gezonde deelnemers werd duurzame BTK-bezetting in mononucleaire cellen in perifere bloed waargenomen gedurende een periode van 24 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

In de 6 maanden durende studie naar toxicologie bij herhaalde dosering bij ratten werden de slokdarm (hemorragie), het duodenum (hemorragie), de maag (hemorragie), hersenen (ontsteking; neutrofiele ontsteking), baarmoeder (gezwollen, pyometra), baarmoederhals (gezwollen baarmoeder), vagina (gezwollen baarmoeder) en eierstokken (gezwollen baarmoeder) geïdentificeerd als doelorganen. Het

niveau zonder waargenomen bijwerkingen (NOAEL) was 150 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 4,5-voudig) voor mannelijke ratten en 50 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 3,7-voudig) voor vrouwelijke ratten. Er werden aan het einde van de herstelperiode van vier weken geen veranderingen gerelateerd aan rilzabrutinib waargenomen, met uitzondering van de hersenen. Er werd geen bewijs van neurodegeneratie of cellulaire verandering in de hersenen waargenomen.

In een 9 maanden durende studie met herhaalde dosering bij honden werden de maag (toegenomen intra-epitheliale lymfocyten met mucosale atrofie) en lever (Kupffer-celpigment, Kupffer-celhypertrofie en toename van ALAT en ASAT) geïdentificeerd als doelorganen. De NOAEL van deze studie werd beschouwd als 30 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 0,4- tot 0,5-voudig). Aan het einde van de herstelperiode van vier weken waren de effecten op de lever en de maag hersteld, met uitzondering van het Kupffer-celpigment.

Carcinogeniciteit/genotoxiciteit

Rilzabrutinib was niet mutageen in een bacteriële-reversemutageniciteitstest (Ames) *in vitro*, was niet clastogeen in een chromosoomafwijkingstest in menselijke perifere lymfocyten *in vitro*, noch was het clastogeen in een beenmergmicronucleustest *in vivo* bij ratten.

Rilzabrutinib was niet carcinogeen in een 6 maanden durende transgenemuisstudie.

In een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werden bij mannelijke ratten bij 100 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 2,4-voudig) aan rilzabrutinib gerelateerde schildklieradenomen en -carcinomen waargenomen. De niet-carcinogene dosering werd beschouwd als 30 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 0,64-voudig) voor mannelijke ratten en 5 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 0,13-voudig) voor vrouwelijke ratten. Transcriptoom-analyse suggereert dat schildkliertumoren bij ratten voortkomen uit rilzabrutinibgemedieerde verstoring van de schildklierhormoonhuishouding. Het bleek dat dit non-genotoxische effect specifiek is voor ratten met een mechanisme dat niet relevant wordt geacht voor mensen, daarom wordt het risico op schildkliertumoren bij mensen als laag beschouwd. In deze studie werd bij de mesenteriale lymfeklieren de niet-neoplastische waarneming van erythrocytose gerapporteerd.

Ontwikkelings- en reproductietoxiciteit

In de gecombineerde vruchtbaarheidsstudie bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden op geen van de vruchtbaarheidsparameters rilzabrutinibgerelateerde effecten waargenomen. De NOAEL voor vruchtbaarheid, reproductieve prestaties en vroege embryonale ontwikkeling werd beschouwd als 300 mg/kg per dag (HED 48 mg/kg per dag), de hoogste dosis die werd beoordeeld.

In beslissende embryofoetale toxiciteitsstudies bij ratten en konijnen werden geen rilzabrutinibgerelateerde foetale ontwikkelings- en foetale externe, viscerale of skelet-misvormingen waargenomen. De NOAEL's voor de embryofoetale ontwikkeling waren respectievelijk 300 en 100 mg/kg per dag bij ratten en konijnen, wat de hoogste geëvalueerde doses waren. Blootstellingsverhoudingen (AUC) bij de embryofoetale NOAEL in vergelijking met menselijke klinische blootstelling bij 400 mg tweemaal daags waren respectievelijk 11,1- en 4,5-voudig bij ratten en konijnen. Skeletale variaties van onbekende relevantie werden waargenomen bij dezelfde hoogste doseringsniveaus. De variaties bestonden uit een verschuiving in het aantal thoracale en lumbale wervels (ratten en konijnen) en een toename van de incidentie van extra ribparen (ratten). Dergelijke afwijkingen werden niet waargenomen bij 150 en 30 mg/kg per dag (resulterend in respectievelijk 11,9- en 0,24-voudige klinische blootstelling bij 400 mg tweemaal daags) bij ratten en konijnen. In een verkennend bereikbepalend onderzoek bij embryo's en foetussen van ratten werden een verhoogd verlies na implantatie en een verhoogde incidentie van vroege resorptie waargenomen, evenals een verlaagd foetaal gewicht bij 500 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 21,8-voudig). Foetale externe, viscerale en skeletveranderingen werden waargenomen bij 500 mg/kg per dag. Er werden geen misvormingen waargenomen bij ≤150 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 10-voudig). In een verkennend bereikbepalend onderzoek bij embryo's en foetussen van konijnen werd een lichte toename in de incidentie van vroege resorptie waargenomen bij 150 mg/kg per dag (AUC-

blootstellingsmarge 5,6-voudig). Foetale viscerale veranderingen werden waargenomen bij 150 mg/kg per dag (AUC-blootstellingsmarge 5,6-voudig).

In een pre-/postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie naar de effecten van oraal toegediende rilzabrutinib, werd de NOAEL voor maternale (F0) systemische toxiciteit vastgesteld op 50 mg/kg per dag (HED 8,1 mg/kg per dag). De NOAEL voor F1 neonatale/ontwikkelingstoxiciteit werd beschouwd als 150 mg/kg per dag (HED 24,2 mg/kg per dag) en de NOAEL's voor F1 ouderlijke systemische toxiciteit, F1 reproductietoxiciteit en F2 embryonale toxiciteit werden beschouwd als 300 mg/kg per dag (HED 48 mg/kg per dag).

Andere toxiciteitsstudies

Rilzabrutinib vertoonde geen fototoxiciteitspotentieel in de 3T3-Neutral Red Uptake Phototoxicity test *in vitro*.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460(i))
Crospovidon (type A) (E 1202)
Natriumstearylumaraat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Titaandioxide (E 171)
Talk (E 553b)
Zonnegeel FCF (E 110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ondoorzichtige blisterverpakking van polyvinylchloride (PVC)/polychloortrifluorethyleen (PCTFE)-aluminium in een kartonnen mapje met zon-/maansymbolen met 28 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten:

Elk blisterverpakkingsmapje bevat 28 filmomhulde tabletten

Elke verpakking bevat:

- 28 filmomhulde tabletten
- 56 filmomhulde tabletten (2 mapjes van 28)
196 filmomhulde tabletten (7 mapjes van 28)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar WAYRILZ op de markt wordt gebracht, alle patiënten die naar verwachting WAYRILZ zullen gebruiken, toegang hebben tot of voorzien worden van het volgende educatieve materiaal:

- Patiëntenkaart (ingesloten in elke verpakking, samen met de bijsluiter)

1. Educatief materiaal voor patiënten:

1.1 Patiëntenkaart:

De patiëntenkaart is afgestemd op de productetikettering en bevat de volgende kernpunten:

- Rilzabrutinib mag niet worden gebruikt door zwangere vrouwen.
- Taal die beschrijft hoe het potentiële risico van blootstelling tijdens de zwangerschap kan worden verminderd op basis van het volgende:
 - o Er dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling met rilzabrutinib.
 - o Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met rilzabrutinib en nog minstens 1 maand na de laatste dosis.
 - o Rilzabrutinib kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Daarom dient een niet-hormonale anticonceptiemethode te worden gebruikt of moet de mannelijke partner een barrièremethode gebruiken.
 - o Als er tijdens de behandeling met rilzabrutinib een zwangerschap optreedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw behandelend arts.
- Contactgegevens van de voorschrijver van rilzabrutinib.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geïnstrueerd worden om met hun zorgverlener te praten over anticonceptie tijdens het gebruik van rilzabrutinib.
- Instrueer de patiënt om de bijsluiter te raadplegen voor aanvullende informatie over de veiligheid van rilzabrutinib.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS (met Blue Box)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

WAYRILZ 400 mg filmomhulde tabletten
rilzabrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg rilzabrutinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF (E 110)

Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
196 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1974/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/25/1974/002 56 filmomhulde tabletten
EU/1/25/1974/003 196 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE MAPJE (zonder Blue Box)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

WAYRILZ 400 mg filmomhulde tabletten
rilzabrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg rilzabrutinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF (E 110)

Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

1. Druk hier en houd vast
2. Trek de blisterkaart eruit

Openingsinstructies:

[Afbeelding voor openingsinstructies]

Druk de knop (1) in en houd deze vast terwijl u de blisterkaart (2) eruit trekt.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**13. PARTIJNUMMER**

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE MINIMAAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE BINNENIN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WAYRILZ 400 mg filmomhulde tabletten
rilzabrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Neem 2 keer per dag 1 tablet in via de mond

Dag

Ma

Di

Wo

Do

Vrij

Za

Zo

Symbool Zon/Maan

GEGEVENS DIE MINIMAAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Patiëntenkaart

Belangrijke veiligheidsinformatie voor vrouwen die WAYRILZ gebruiken (rilzabrutinib)

Naam behandelend arts: _____

Telefoonnummer behandelend arts: _____

Zwangerschap

- Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met rilzabrutinib, neem dan meteen contact op met uw behandelend arts.
- Voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel moet u een zwangerschapstest doen.
- Praat met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of van plan bent een baby te krijgen.

Anticonceptie

- Het is niet bekend of rilzabrutinib invloed heeft op de betrouwbaarheid van middelen met hormonen die beschermen tegen zwanger worden.
- U moet een betrouwbare methode gebruiken om te zorgen dat u niet zwanger wordt tijdens de behandeling en tot een maand na de behandeling met dit geneesmiddel.
- Vertel het uw arts als u een middel met hormonen gebruikt dat zorgt dat u niet zwanger wordt.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over de veiligheid van rilzabrutinib

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

WAYRILZ 400 mg filmomhulde tabletten rilzabrutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is WAYRILZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is WAYRILZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt

Wat is WAYRILZ?

WAYRILZ bevat de werkzame stof rilzabrutinib. Het hoort bij een groep geneesmiddelen die Bruton's tyrosinekinaseremmers worden genoemd.

Waarvoor wordt WAYRILZ gebruikt?

WAYRILZ wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met immuun trombocytopenie (ITP) wanneer eerdere behandelingen voor ITP niet goed genoeg hebben gewerkt.

Wat is ITP?

ITP is een auto-immuunziekte, waarbij het eigen immuunsysteem van het lichaam bloedplaatjes in het bloed aanvalt en vernietigt. Dit veroorzaakt vermoeidheid en verhoogt het risico op bloedingen. Bloedplaatjes zijn nodig om stolsels te maken en bloedingen te stoppen.

De werkzame stof in Wayrilz is rilzabrutinib. Rilzabrutinib werkt door het blokkeren van Bruton's tyrosinekinase. Dit is een eiwit in het lichaam dat een rol speelt in het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam). Door dit eiwit te blokkeren, kan Wayrilz de afbraak van bloedplaatjes verminderen en helpen het aantal gezonde bloedplaatjes in het lichaam te verhogen. Dit helpt het risico op bloedingen te verlagen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker als:

- u een infectie heeft of vaak infecties krijgt.
- u leverproblemen heeft
- u een hartziekte heeft die aangeboren kort QT-syndroom heet of als dit syndroom in uw familie voorkomt. Het gebruik van rilzabrutinib kan deze ziekte namelijk erger maken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij patiënten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel in deze leeftijdsgroep zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast WAYRILZ nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, maar ook andere geneesmiddelen kunnen van belang zijn. Dit komt omdat rilzabrutinib de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop rilzabrutinib werkt.

- Geneesmiddelen die de hoeveelheid van rilzabrutinib in het bloed kunnen verhogen waardoor bijwerkingen kunnen toenemen
 - o Ritonavir, itraconazol en fluconazol (gebruikt voor de behandeling van virus- en schimmelinfecties)
 - o Claritromycine en erytromycine (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
 - o Verapamil en diltiazem (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk)
- Geneesmiddelen die de hoeveelheid van rilzabrutinib in het bloed kunnen verlagen en daardoor de werking kunnen verminderen
 - o Rifampicine (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
 - o Carbamazepine en fenytoïne (een geneesmiddel tegen epilepsie en tegen stemmingswisselingen)
 - o Protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol en pantoprazol (gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur of reflux)
 - Als behandeling met een maagzuurremmend middel nodig is, overweeg dan het gebruik van een ander soort maagzuurremmer, bijvoorbeeld een 'H2-blokker', zoals famotidine en cimetidine, of 'antacida'. Neem rilzabrutinib minstens 2 uur voor het innemen van deze geneesmiddelen.

Geneesmiddelen waarvan de hoeveelheid zou kunnen worden verhoogd door rilzabrutinib en daardoor vaker bijwerkingen kunnen veroorzaken. Wees voorzichtig wanneer deze geneesmiddelen samen met rilzabrutinib worden gebruikt.

- o Midazolam (gebruikt voor het behandelen van stuipen (convulsies) of epilepsie)
- o Cyclosporine en tacrolimus (gebruikt om reacties van het immuunsysteem te verminderen en orgaanafstoting te voorkomen)
- o Digoxine (gebruikt voor het behandelen van abnormale hartritmes of hartstoornissen)

Geneesmiddelen die mogelijk minder goed werken wanneer ze samen met rilzabrutinib worden gebruikt

- o Middelen met hormonen die zorgen dat u niet zwanger wordt. Het is niet bekend of rilzabrutinib de werking van deze middelen beïnvloedt. Andere of aanvullende middelen die ervoor zorgen dat u niet zwanger wordt moeten worden overwogen.

Waarop moet u letten met eten?

Neem dit geneesmiddel niet samen met grapefruit (pompelmoes), stervrucht en producten die deze vruchten bevatten en Sevilla-sinaasappelen (bittere sinaasappelen). Dit komt omdat ze de hoeveelheid van dit geneesmiddel in uw bloed kunnen verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is bij de mens geen informatie over de veiligheid van dit geneesmiddel in geval van zwangerschap. U moet een zwangerschapstest doen voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel. Praat met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt als u zwanger bent, denkt dat u zwanger kunt zijn of van plan bent om een baby te krijgen. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en ook niet bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen middelen gebruiken om een zwangerschap te voorkomen. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met rilzabrutinib, neem dan meteen contact op met uw arts.

Het is niet bekend of rilzabrutinib invloed heeft op de betrouwbaarheid van middelen met hormonen die beschermen tegen zwanger worden. U moet een betrouwbare methode gebruiken om te zorgen dat u niet zwanger wordt tijdens de behandeling en tot een maand na de behandeling met dit geneesmiddel. Vertel het uw arts als u een middel met hormonen gebruikt om te zorgen dat u niet zwanger wordt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, bespreek dit dan met uw arts. U en uw arts moeten beslissen of u borstvoeding gaat geven of dat u dit geneesmiddel gaat krijgen. Houd hierbij rekening met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van dit geneesmiddel voor uzelf.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt na het innemen van dit geneesmiddel, dan mag u niet rijden of machines gebruiken.

WAYRILZ bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, d.w.z. het is in principe "natriumvrij".

WAYRILZ bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E 110)

Zonne-geel FCF aluminiumlak is een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen dosis is 2 keer per dag 400 mg (2 keer per dag 1 tablet van 400 mg).

Verander uw dosis niet en stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts of apotheker u dat adviseert.

Hoe neemt u dit middel in?

- U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel innemen. Krijgt u tijdens de behandeling last van diarree, misselijkheid of pijn in de maagstreek (buikpijn)? Dan kan het innemen met voedsel deze bijwerkingen verminderen.
- Neem de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Slik de tabletten heel door met een glas water. De tabletten niet snijden, pletten of kauwen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel gebruikt, neem dan contact op met een arts of apotheker. U kunt last krijgen van bijwerkingen (zie rubriek 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis mist, neem deze dan in zodra u eraan denkt op dezelfde dag. Ga de volgende dag weer verder volgens het normale schema.
- Zorg ervoor dat er minstens 2 uur zit tussen de gemiste dosis en de volgende normale geplande dosis.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u niet zeker weet wat u moet doen, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u uw volgende dosis moet innemen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel tenzij uw arts dit aangeeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen - soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Vertel het uw arts meteen als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- COVID-19. Klachten zijn koorts, rillingen, hoesten, moeite met ademen, keelpijn, nieuw verlies van smaak of reuk.
- Longontsteking (pneumonie). Klachten zijn kortademig zijn, pijn op de borst en hoesten met verkleurd slijm.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Vaak losse ontlasting (diarree);
- Infecties van de neus en keel (nasofaryngitis);
- Misselijk zijn;
- Hoofdpijn;
- Maagpijn (buikpijn);
- COVID-19;
- Gewrichtspijn (artralgie).

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Longontsteking (pneumonie)
- Zich duizelig voelen;
- Overgeven;
- Klachten van de maag (dyspepsie);
- Hoesten;
- Huiduitslag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rilzabrutinib. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg rilzabrutinib.
- De andere stoffen zijn:
 - Tabletkern: microkristallijne cellulose (E 460(i)), crospovidon (type A) (E 1202), natriumstearylumaraat.
 - Tabletcoating: polyvinylalcohol (E 1203), macrogol (E 1521), titaandioxide (E 171), talk (E 553b), zonnegeel FCF (E 110) (zie rubriek 2 WAYRILZ bevat zonnegeel FCF aluminiumlak (E 110)).

Hoe ziet WAYRILZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

WAYRILZ is een oranje filmomhulde tablet in capsulevorm van 16,6 x 8,1 mm, met “P” op één zijde en “400” op de andere zijde.

WAYRILZ wordt geleverd in een blisterverpakking met 28 filmomhulde tabletten in een kartonnen mapje. Op elke blisterverpakking staan zon-/maansymbolen om u te helpen uw dosis op het juiste moment in te nemen – de zon voor de ochtenddosering en de maan voor de avonddosering. Beide blisterverpakkingen bevatten hetzelfde geneesmiddel.

Elke omendoos bevat 28 filmomhulde tabletten in 1 mapje, 56 filmomhulde tabletten in 2 mapjes of 196 filmomhulde tabletten in 7 mapjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Tel.: +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

Vanuit het buitenland: +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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>