

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wayrilz 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg rilzabrutinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 0,8 mg paraoransje (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oransje, kapselformet tablett med størrelse 16,6 × 8,1 mm, merket med "P" på den ene siden og "400" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Wayrilz er indisert til behandling av immun trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor andre behandlinger (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av hematologiske sykdommer.

Dosering

Anbefalt dose av rilzabrutinib er 400 mg to ganger daglig.

Bruk sammen med CYP3A-hemmere eller -induktorer og magesyrereduserende midler

Anbefalt bruk sammen med cytokrom P450-enzym 3A (CYP3A)-hemmere eller -induktorer og magesyrereduserende midler er angitt i tabell 1 (se pkt. 4.5).

Tabell 1: Bruk sammen med CYP3A-hemmere eller -induktorer og magesyrereduserende midler

	Samtidig administrert legemiddel	Anbefalt bruk
CYP3A-hemmere	Sterke og moderate CYP3A-hemmere	Unngå samtidig administrering av rilzabrutinib med moderate eller sterke CYP3A-hemmere. Dersom disse hemmerne skal brukes i kort tid (f.eks. antiinfektiva i opptil 7 dager), avbryt rilzabrutinib.
		Unngå samtidig administrering av grapefrukt, stjernefrukt og produkter som inneholder disse fruktene, og Sevilla-appelsiner (pomerans, <i>Citrus x aurantium</i>) med rilzabrutinib, da disse er moderate eller sterke hemmere av CYP3A.
	Svake CYP3A-hemmere	Ingen dosejustering.
CYP3A-induktorer	Sterke og moderate CYP3A-induktorer	Unngå samtidig administrering av rilzabrutinib med moderate eller sterke CYP3A-induktorer.
	Svake CYP3A-induktorer	Ingen dosejustering.
Magesyrereduserende midler	Protonpumpehemmere (PPI)	Unngå samtidig administrering av rilzabrutinib med PPI.
	H ₂ -reseptorantagonister eller antacida	Hvis behandling med et magesyrereduserende middel er nødvendig, vurder å bruke en H ₂ -reseptorantagonist (H2RA) eller antacida. Ta rilzabrutinib minst 2 timer før H2RA eller antacida.

Glemt dose

Dersom en dose av rilzabrutinib glemmes, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig samme dag og fortsette med vanlig doseringsplan neste dag. Den glemte dosen og neste planlagte dose må tas med mer enn 2 timers mellomrom. Ekstra tabletter skal ikke tas som erstatning for en glemt dose.

Seponering

Behandling med rilzabrutinib bør seponeres etter 12 uker med behandling med rilzabrutinib dersom blodplateantallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå klinisk relevant blødning.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Rilzabrutinib har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Rilzabrutinib har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Rilzabrutinib skal ikke administreres til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av rilzabrutinib hos barn og ungdom under 18 år med ITP har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Rilzabrutinib er til oral bruk.

Tablettene kan tas omtrent til samme tid hver dag med eller uten mat (se pkt. 5.2). Hos pasienter som opplever gastrointestinale symptomer, kan inntak av rilzabrutinib sammen med mat forbedre toleransen. Pasienter skal instrueres til å svelge tablettene hele med vann. Tablettene skal svelges hele og skal ikke deles, knuses eller tygges. Dette er for å sikre at hele dosen avleveres korrekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner (inkludert bakterielle, virale eller sopp-infeksjoner) er rapportert under kliniske studier (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles deretter.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke svært sikker prevensjon under behandling med rilzabrutinib (se pkt. 4.6). Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon skal rilzabrutinib ikke administreres (se pkt. 5.2). Bilirubin og transaminaser skal evalueres ved behandlingsstart og etter klinisk indikasjon under behandling med rilzabrutinib. For pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsprøver etter oppstart av rilzabrutinib, skal monitorering av leverfunksjonsprøver samt kliniske tegn og symptomer fortsette etter klinisk indikasjon.

QT-tid-forkortelse

I de kliniske studiene med ITP-pasienter var det ingen klinisk betydningsfulle endringer i QTc-intervall. I en grundig QT-tid-studie, forårsaket rilzabrutinib en forkortelse i QTc-intervallet (se pkt. 5.1). Selv om den underliggende mekanismen og sikkerhetsrelevansen av dette funnet ikke er kjent, skal klinikere utvise forsiktighet ved forskrivning av rilzabrutinib til pasienter med risiko for

ytterligere forkortelse av QTc-intervallet (f.eks. medfødt kort QT-tid-syndrom eller pasienter med en familiehistorie med slikt syndrom).

Hjelpestoffer

Paraoransje

Dette legemidlet inneholder azofargestoffet paraoransje (E 110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Rilzabrutinib metaboliseres primært av CYP3A.

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjon av rilzabrutinib

Samtidig administrering av rilzabrutinib med en moderat eller sterk CYP3A-hemmer øker plasmakonsentrasjoner av rilzabrutinib. Økte konsentrasjoner av rilzabrutinib kan øke risikoen for bivirkninger av rilzabrutinib.

CYP3A-hemmere

Samtidig administrering med en sterk CYP3A-hemmer (ritonavir) økte rilzabrutinib $C_{\max}$ med omtrent 5 ganger og AUC med 8 ganger hos friske personer.

Unngå samtidig administrering av moderate eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ritonavir, klaritromycin, itraconazol, erytromycin, flukonazol, verapamil, diltiazem) med rilzabrutinib. Hvis disse hemmerne skal brukes i kort tid (f.eks. antiinfektiva i 7 dager eller mindre), avbryt rilzabrutinib (se pkt. 4.2).

Unngå samtidig administrering av grapefrukt, stjernefrukt og produkter som inneholder disse fruktene, og Sevilla-appelsiner med rilzabrutinib, da disse er moderate eller sterke hemmere av CYP3A.

P-glykoprotein (P-gp)-hemmere

Etter samtidig administrering av rilzabrutinib med en sterk P-gp-hemmer (kinidin), ble det sett en moderat økning i eksponering for rilzabrutinib, vurdert til ikke å være klinisk relevant, på 12,7 % for AUC sammenliknet med rilzabrutinib alene.

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjon av rilzabrutinib

Samtidig administrering av rilzabrutinib med moderate eller sterke CYP3A-induktorer reduserer plasmakonsentrasjonen av rilzabrutinib. Samtidig administrering med en PPI reduserer plasmakonsentrasjonen av rilzabrutinib. Reduserte plasmakonsentrasjoner av rilzabrutinib kan redusere effekten av rilzabrutinib.

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering med en sterk CYP3A-induktor (rifampicin) reduserte $C_{\max}$ og AUC for rilzabrutinib med omtrent 80 % hos friske personer.

Unngå samtidig administrering av rilzabrutinib med moderate eller sterke CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenytoin) (se pkt. 4.2).

Magesyrereduserende midler

Løseligheten til rilzabrutinib reduseres med økende pH. Samtidig administrering med en PPI (esomeprazol) reduserte AUC for rilzabrutinib med 51 % hos friske personer. Samtidig administrering av rilzabrutinib med en H2RA (famotidin) reduserte AUC for rilzabrutinib med omtrent 36 %. Ingen signifikant endring i eksponering for rilzabrutinib ble observert dersom rilzabrutinib ble administrert minst 2 timer før famotidin.

Unngå samtidig administrering av rilzabrutinib med PPI. Dersom behandling med et magesyrereduserende middel er nødvendig, vurder å bruke en H2RA. Rilzabrutinib skal administreres minst 2 timer før inntak av en H2RA (se pkt. 4.2). Effekten av å øke magens pH med antacida på farmakokinetikken til rilzabrutinib har ikke blitt studert og kan være lik den som er sett med famotidin (H2RA). Derfor anbefales det å ta rilzabrutinib minst 2 timer før inntak av antacida.

Midler som kan få endret plasmakonsentrasjon på grunn av rilzabrutinib

CYP3A-substrater

Rilzabrutinib er både en hemmer og en induktor av CYP3A4-enzymet *in vitro*. Samtidig administrering av en enkelt dose av 400 mg rilzabrutinib med et CYP3A-substrat (midazolam) økte substrateksponeringen 1,7 ganger hos friske personer. Når midazolam ble administrert 2 timer etter rilzabrutinib, var det en økning i eksponering for midazolam på omtrent 2,2 ganger. Effekten av et flerdoseregime med rilzabrutinib på CYP3A4-aktivitet ble ikke vurdert i kliniske studier. Forsiktighet må utvises hvis rilzabrutinib administreres samtidig med CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin).

Transportørsubstrater

Rilzabrutinib har vist potensial til å hemme transportørene P-gp, BCRP og OATP1B3 *in vitro*. Fordi det er en mulig risiko for legemiddelinteraksjoner, må forsiktighet utvises ved samtidig administrering av rilzabrutinib med P-gp-, BCRP- eller OATP1B3-sensitive substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. digoksin, ciklosporin, takrolimus) (se pkt. 5.2).

Hormonelle prevensjonsmidler

Effekten av rilzabrutinib på plasmakonsentrasjonene av hormonelle prevensjonsmidler er ukjent. Fertile kvinner bør derfor bruke en alternativ ikke-hormonell eller en svært sikker prevensjonsmetode i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler under behandling og i minst 1 måned etter seponering av rilzabrutinib (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke svært effektiv prevensjon under behandling med rilzabrutinib og i én måned etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5 vedrørende potensiell interaksjon med hormonelle prevensjonsmidler). Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal undersøkes før oppstart av behandling.

Graviditet

Rilzabrutinib skal ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Basert på tilgjengelige prekliniske dyrestudier kan det være en risiko for fosteret (se pkt. 5.3). Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av rilzabrutinib hos gravide kvinner.

Amming

Det finnes ingen tilgjengelige data om tilstedeværelsen av rilzabrutinib eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker, effekter på melkeproduksjon eller hos det diende barnet. Det kan derfor ikke konkluderes om rilzabrutinib er trygt å bruke under amming. Rilzabrutinib skal kun brukes under amming dersom de potensielle fordelene for moren oppveier de potensielle risikoene, inkludert risiko for det diende barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av rilzabrutinib på fertilitet hos mennesker. Effekter av rilzabrutinib på mannlig og kvinnelig fertilitet ble undersøkt hos rotter ved doser opptil 300 mg/kg/dag [human ekvivalent dose (HED) 48 mg/kg/dag]. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rilzabrutinib kan ha liten påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Lett svimmelhet er rapportert hos noen pasienter som tar rilzabrutinib, og dette bør tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var diaré (34,5 %), kvalme (25,4 %), hodepine (18,3 %), magesmerter (15,8 %), covid-19 (15,5 %), nasofaryngitt (11,6 %) og artralgi (11,3 %). De hyppigste bivirkningene som resulterte i seponering av rilzabrutinib, hvorav hver forekom hos 2 pasienter (0,7 %), var diaré, kvalme, hodepine og pneumoni.

Bivirkningstabell

Med mindre annet er angitt, er følgende frekvenser av bivirkninger basert på de 284 ITP-pasientene som ble eksponert for rilzabrutinib i kliniske fase 1/2- og fase 3-studier (se pkt. 5.1). Median eksponeringsvarighet var 6,6 måneder (variasjonsbredde: < 1 måned til 70,8 måneder).

Bivirkninger er organisert i henhold til det primære organklasseressystem (SOC) for hver foretrukne betegnelse i MedDRA. Bivirkningene er rangert etter frekvens innenfor hver SOC, og presentert i rekkefølge av avtagende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkningstabell

MedDRA organklasseressystem	Bivirkninger	Frekvens (Alle grader)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Covid-19	Svært vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Pneumoni*	Vanlige

Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Magesmerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige

*På grunn av aspergillose i 2 tilfeller

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Blant pasienter eksponert for rilzabrutinib, var de vanligste infeksjonsbivirkningene covid-19 (15,5 %) og nasofaryngitt (11,6 %). Flertallet av infeksjonene var av grad 1 eller 2 og opphørte innen 8 dager. For de som opplevde en infeksjonsbivirkning, var median tid til debut 2,9 måneder (variasjonsbredde: 1 dag; 41,7 måneder). I LUNA-3-studiens dobbeltblindede periode, forekom grad 2 eller høyere hos 17,3 % og 14,5 % i henholdsvis rilzabrutinibgruppen og placebogruppen. Grad 3 eller høyere forekom hos 3,8 % i rilzabrutinibgruppen og ingen i placebogruppen. I LUNA-3-studiens dobbeltblindede periode forekom alvorlige infeksjonsbivirkninger av grad 3 eller høyere hos 2 (1,5 %) av pasientene i rilzabrutinib-gruppen, inkludert et dødelig tilfelle av pneumoni på grunn av aspergillose og covid-19, og ingen i placebogruppen.

Gastrointestinale lidelser

Blant pasienter eksponert for rilzabrutinib, var de vanligste gastrointestinale bivirkningene diaré (34,5 %), kvalme (25,4 %) og magesmerter (15,8 %). Flertallet av de gastrointestinale bivirkningene var av grad 1 med median varighet på 19 dager for kvalme, 12 dager for magesmerter og omtrent 7 dager for diaré før bedring. For de som opplevde en gastrointestinal bivirkning, var median tid til debut for gastrointestinale forstyrrelser 4 dager (variasjonsbredde: 1 dag; 12,7 måneder).

Utslett

Blant pasienter eksponert for rilzabrutinib, var alle utslett (inkludert makulopapuløst utslett, papuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, erytem, erythema nodosum, urtikaria) ikke-alvorlige. Alle var av grad 1 eller 2. For de som opplevde en bivirkning i form av utslett, var median tid til debut 3,4 måneder (variasjonsbredde: 6 dager; 57,7 måneder).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Blant pasientene som ble eksponert for rilzabrutinib (n=284), var 51 (17,9 %) pasienter 65 år eller eldre. Av disse eldre pasientene opplevde 2 (3,9 %) pasienter alvorlige bivirkninger i form av pneumoni. Blant pasienter som var 65 år eller yngre, hadde 2 (0,9 %) alvorlige bivirkninger i form av pneumoni og covid-19.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikt antidot for overdosering med rilzabrutinib. Ved overdosering, overvåk pasienten nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og gi hensiktsmessig symptomatisk behandling umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: [ennå ikke tildelt](#), ATC-kode: [ennå ikke tildelt](#)

Virkningsmekanisme

Brutons tyrosinkinase (BTK) er et intracellulært signalmolekyl i B-celler og medfødte immunceller. I B-celler resulterer BTK-signalering i B-celleoverlevelse, proliferasjon og modning. I medfødte immunceller deltar BTK i inflammatoriske signalveier som inkluderer toll-lignende reseptorsignalering, Fc gamma (FcγR)-reseptorsignalering og aktivering av NLRP3-inflammasomet.

Rilzabrutinib er en selektiv, kovalent, reversibel hemmer av BTK, med en skreddersydd oppholdstid ved BTK for å redusere off-target-effekter. Ved ITP utøver rilzabrutinib sin terapeutiske effekt gjennom multiimmunmodulering ved å hemme B-celleaktivering, avbryte FcγR-mediert fagocytose og potensielt forbedre kronisk inflammasjon assosiert med ITP.

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

I den grundige QT-tid-studien, resulterte samtidig administrering av 400 mg rilzabrutinib og CYP3A-hemmeren (ritonavir) i en plasmaeksposering som var 8 ganger høyere enn når rilzabrutinib ble administrert alene. Under disse forholdene var det ingen forlengelse av gjennomsnittlig QTc-intervall som ga noen klinisk relevant effekt. I samme studie ble det sett en konsentrasjonsavhengig forkortelse i QTc-intervallet med en maksimal forkortelse på -10,2 ms (90 % KI: -12,24, -8,16) etter den supratherapeutiske dosen (kombinasjon av rilzabrutinib og ritonavir 100 mg)]. Forkortelsen var mindre [-7,3 ms (90 % KI: -9,33, -5,19)] ved dosen 400 mg rilzabrutinib to ganger daglig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av rilzabrutinib hos voksne pasienter med primær vedvarende eller kronisk immun trombocytopeni (ITP) ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet (DB), placebokontrollert, parallellgruppe fase 3-studie bestående av 24 uker med blindet behandling, etterfulgt av en åpen (OL) periode på 28 uker og langtidsforlengelses(LTE)-periode der alle pasienter mottok rilzabrutinib (LUNA 3-studien). Pasientene som ble inkludert i denne studien hadde ikke en vedvarende respons på verken intravenøst immunglobulin (IVIg/anti-D) eller kortikosteroider, eller hadde en dokumentert intoleranse eller utilstrekkelig respons på ethvert hensiktsmessige behandlingsregime i henhold til standard ITP-behandling.

Pasienter ble randomisert 2:1 til rilzabrutinib eller placebo, og randomiseringen ble stratifisert med hensyn til tidligere splenektomi og alvorlighetsgrad av trombocytopeni.

Samtidige legemidler mot ITP [orale kortikosteroider og/eller trombopoietinreseptoragonist (TPO-RA)] var tillatt ved stabile doser minst 2 uker før studiestart og gjennom hele DB-perioden. Redningsbehandling var tillatt.

Bare pasienter som responderte i løpet av de første 12 ukene av DB-perioden kunne fortsette DB-behandlingen til uke 24 før de gikk inn i OL-perioden. De som ikke responderte kunne gå inn i OL-perioden ved uke 13 eller trekke seg fra studien. Etter fullføring av OL-perioden kunne kvalifiserte pasienter fortsette inn i LTE-perioden.

I LUNA 3-studien ble 202 pasienter randomisert og behandlet, 133 til rilzabrutinibgruppen og 69 til placebogruppen. Ved baseline var median alder 47 år (variasjonsbredde: 18 til 80 år), 62,9 % var kvinner, 61,9 % var av europeisk opprinnelse og 31,7 % var av asiatisk opprinnelse. Av de 202 pasientene var 15,8 % (rilzabrutinib) og 21,7 % (placebo) 65 år eller eldre, mens 4,5 % (rilzabrutinib) og 4,3 % (placebo) var 75 år eller eldre.

Ved baseline hadde flertallet (92,6 %) av pasientene kronisk ITP, med en median tid siden ITP-diagnose på 7,69 år (variasjonsbredde: 0,3, 52,2 år), og 27,7 % hadde gjennomgått splenektomi. Median blodplattetall var 15 300/mikrol, med nesten halvparten (48 %) mindre enn 15 000/mikrol. 24 (11,9 %) pasienter hadde tidligere bare fått én behandling og 178 (88,1 %) pasienter hadde tidligere fått ≥ 2 behandlinger. Median antall tidligere behandlinger, inkludert splenektomi, var 4 (variasjonsbredde: 1 til 15). Tidligere ITP-behandlinger varierte, og de vanligste tidligere behandlingene var kortikosteroider (95,5 %), TPO-RA-er (68,8 %), IVIg eller anti-D-immunglobuliner (55,4 %) og anti-CD20 monoklonalt antistoff/rituksimab (35,1 %). I tillegg mottok 65,8 % av pasientene både kortikosteroider og TPO-RA-er ved baseline. Baselinekarakteristikker var generelt like på tvers av begge grupper.

I løpet av DB-perioden var median eksponeringsvarighet 98 dager (variasjonsbredde: 22 til 182) og 84 dager (variasjonsbredde: 17 til 173) for henholdsvis rilzabrutinibgruppen og placebogruppen. Den kumulative varigheten av behandlingseksponering var 44,3 deltaker-år og 17,9 deltaker-år for henholdsvis rilzabrutinibgruppen og placebogruppen. Alle rilzabrutinib-behandlede pasienter mottok 400 mg to ganger daglig. I tillegg mottok 39,8 % av pasientene rilzabrutinib uten kortikosteroider eller TPO-RA, 25,6 % mottok rilzabrutinib og kortikosteroider, 18,8 % mottok rilzabrutinib og TPO-RA, og 15,8 % mottok rilzabrutinib og både kortikosteroider og TPO-RA.

I løpet av de første 12 ukene av DB-perioden oppnådde 85 (63,9 %) pasienter og 22 (31,9 %) pasienter i henholdsvis rilzabrutinibgruppen og placebogruppen blodplaterespons ($\geq 50\ 000$ /mikrol eller mellom 30 000 mikrol og $< 50\ 000$ /mikrol og doblet fra baseline). Blant pasientene som responderte i løpet av DB-perioden, var median tid til blodplaterespons 15 dager og 50 dager for henholdsvis rilzabrutinibgruppen og placebogruppen. De som oppnådde blodplaterespons innen uke 13 var kvalifisert til å fortsette DB-perioden. Henholdsvis 55 pasienter (41,4 %) i rilzabrutinibgruppen og 55 pasienter (79,7 %) i placebogruppen avbrøt DB-perioden på grunn av manglende oppnåelse av forhåndsdefinerte kriterier for platerespons og/eller manglende respons etter utprøvers vurdering. Disse individene ble regnet som behandlingssvikt i analysen av det primære endepunktet.

I LUNA 3-studien var det primære endepunktet varig blodplaterespons. En varig blodplaterespons ble definert som oppnåelsen av et ukentlig blodplattetall $\geq 50\ 000$ /mikrol i minst 8 av de siste 12 ukene av den 24-ukers DB-perioden uten redningsbehandling. Andelen pasienter som oppnådde varig respons var signifikant høyere i rilzabrutinibgruppen (23,3 %) sammenlignet med placebogruppen (0 %) i løpet av DB-perioden (se tabell 3 for studieresultater). En numerisk høyere andel pasienter som fikk rilzabrutinib i kombinasjon med kortikosteroider og/eller TPO-reseptoragonister oppnådde varig blodplaterespons (27,5%) sammenlignet med pasienter som fikk rilzabrutinib som monoterapi.

Viktige sekundære endepunkter inkluderte vedvarende blodplaterespons, start av klinisk respons, bruk av redningsbehandling og pasientrapporterte utfall relatert til utmattelse og blødning (se tabell 3 for studieresultater).

Tabell 3: Resultater fra LUNA 3-studien i løpet av 24-ukers DB-periode – Voksen ITT-populasjon

Studieresultater	Statistikk	Rilzabrutinib 400 mg to ganger daglig (N = 133)	Placebo (N = 69)
Varig blodplaterespons¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % KI	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Risikoforskjell (95 % KI) vs. placebo	23,1 (15,95, 30,31)	
	p-verdi < 0,0001		
Antall uker med blodplaterespons			
≥ 50 000/mikrol eller mellom 30 000/mikrol og < 50 000/mikrol ²	LS ⁴ gjennomsnitt (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS gjennomsnittlig forskjell (SE) vs. placebo	6,46 (0,782)	
	95 % KI	4,923, 7,990	
	p-verdi < 0,0001		
≥ 30 000/mikrol ³	LS gjennomsnitt (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS gjennomsnittlig forskjell (SE) vs. placebo	6,31 (0,776)	
	95 % KI	4,787, 7,831	
	p-verdi < 0,0001		
Tid til første blodplaterespons²	Median antall dager til første blodplaterespons (95 % KI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Hazardratio (95 % LI) vs. placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	p-verdi < 0,0001		
Behov for redningsbehandling	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Median antall dager til første bruk av redningsbehandling (95 % KI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Hazardratio (95 % KI) vs. placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	p-verdi = 0,0007		
Endring fra baseline i IBLs- score⁶ ved uke 25	LS gjennomsnitt (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS gjennomsnittlig forskjell (SE) vs. placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % KI	-0,1358, -0,0373	
	p-verdi = 0,0006		

¹ Definert som andelen deltakere som kunne oppnå blodplatemåling ≥ 50 000/mikrol for ≥ to-tredjedeler av minst 8 ikke-manglende ukentlige planlagte blodplatemålinger i løpet av de siste 12 ukene av den 24-ukers blindede behandlingsperioden, uten redningsbehandling, forutsatt at minst 2 ikke-manglende ukentlige planlagte blodplatemålinger er ≥ 50 000/mikrol i løpet av de siste 6 ukene av den 24-ukers blindede behandlingsperioden.

² Blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikrol eller mellom 30 000/mikrol og $< 50\ 000$ /mikrol og minst doblet fra baseline uten redningsbehandling.

³ Blodplatetall $\geq 30\ 000$ /mikrol og minst doblet fra baseline uten redningsbehandling.

⁴ LS: Least Square (minste kvadraters)

⁵ NR: Not Reached (ikke nådd)

⁶ ITP Bleeding Scale (IBLS) er et spørreskjema som vurderer blødning, med score som varierer fra 0 til 2, med høyere score som indikerer høyere forekomst av uttalt blødning; gjennomsnitt på tvers av anatomiske steder.

Etter DB-perioden fortsatte 180 pasienter inn i OL-perioden (115 pasienter fra rilzabrutinibgruppen og 65 pasienter fra placebogruppen i DB-perioden) med en kumulativ varighet av behandlingseksponering på 75,6 deltakerår. Av disse 180 pasientene fullførte 115 pasienter den 28-ukers OL-perioden.

I OL-perioden oppnådde 14/65 (21,5 %) pasienter fra placebogruppen en varig respons etter å ha blitt eksponert for rilzabrutinib, og 10/84 (11,9 %) pasienter i rilzabrutinib-gruppen oppnådde en varig respons til tross for at de ikke oppnådde varig respons i løpet av DB-perioden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rilzabrutinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ITP (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Gjennomsnittlig $C_{\max}$ (% CV) og AUC_{24h} (% CV) ved steady state ble estimert til å være henholdsvis 150 ng/ml (56 %) og 1 540 ng.t/ml (57,5 %) for ITP-populasjonen. Akkumulering, som reflektert ved endringen i maksimale mediankonsentrasjoner, var 1,3 ganger etter dosering på 400 mg to ganger daglig. Rilzabrutinib viser omtrent doseproporsjonal økning i eksponering innen doseområdet 300 mg til 600 mg.

Absorpsjon

Den absolutte orale biotilgjengeligheten av rilzabrutinib var 4,73 %. Median tid til maksimal rilzabrutinib plasmakonsentrasjon ($T_{\max}$) var 0,5 til 2,5 timer.

Effekt av mat

Ingen klinisk signifikante forskjeller i rilzabrutinib AUC eller $C_{\max}$ ble sett etter administrering av en enkelt 400 mg tablett med et fett- og kaloririkt måltid, sammenlignet med dosering under fastende forhold. $T_{\max}$ ble forsinket med 1,5 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolum i terminal fase (V_z) etter intravenøs administrering er 149 l. *In vitro* plasmaproteinbinding av rilzabrutinib er 97,5 %, hovedsakelig bundet til humant serumalbumin, og blod-til-plasma-forholdet er 0,786.

Metabolisme

Rilzabrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A-enzymet.

Eliminasjon/Utskillelse

Rilzabrutinib fjernes raskt fra plasma, med en $t_{1/2}$ på omtrent 3 til 4 timer.

Etter administrering av en enkelt 400 mg ¹⁴C-merket rilzabrutinib-dose, ble radioaktivitet hovedsakelig utskilt i avføring (~86 %) og i mindre grad i urin (~5 %) og galle (~6 %). Omtrent 0,03 % av rilzabrutinib-dosen utskilles uendret i urinen.

Spesielle populasjoner

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hadde kjønn, kroppsvekt (variasjonsbredde 36-140 kg), etnisitet og alder (variasjonsbredde: 12-80 år) ingen betydningsfull effekt på farmakokinetikken til rilzabrutinib. Farmakokinetikken til rilzabrutinib i populasjoner av kinesisk og japansk opprinnelse er lignende som for populasjonen av europeisk opprinnelse.

Nedsatt leverfunksjon

Rilzabrutinib-eksponering økte med omtrent 1,5 ganger ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og omtrent 4,5 ganger ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Rilzabrutinib har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett (60-90 ml/min) eller moderat (30-60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon deltok i kliniske studier av rilzabrutinib. Farmakokinetiske populasjonsanalyser antyder at lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker eksponering for rilzabrutinib.

Transportørhemming

Rilzabrutinib ble vist *in vitro* å være et P-gp-substrat, og i mindre grad et potensielt substrat for BCRP. Rilzabrutinib var ikke et substrat for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP. Rilzabrutinib viste *in vitro* et potensial til å hemme P-gp, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP. PBPK-simuleringer antyder imidlertid at rilzabrutinib ikke har noen relevant effekt på substrater av P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 (se pkt. 4.5).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmaeksponering og BTK-okkupering

Rilzabrutinib har en kortvarig systemisk eksponering med en langvarig effekt på virkestedet grunn av dets langsomme dissosiasjon fra BTK. Ved terapeutiske doser hos friske deltakere ble det sett en varig BTK-binding i perifere mononukleære blodceller over en 24-timers periode.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

I en 6-måneders toksikologistudie med gjentatt dosering hos rotter, ble spiserøret (blødning), tolvfingertarmen (blødning), magen (blødning), hjernen (inflammasjon; nøytrofil inflammasjon), uterus (utvidet, pyometra), livmorhalsen (utvidet uterus), vagina (utvidet uterus) og ovarier (utvidet uterus) identifisert som målorganer. Nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) var 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 4,5 ganger) for hanner og 50 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 3,7 ganger) for hunner. Ingen rilzabrutinib-relaterte endringer, med unntak av hjernen, ble observert ved slutten av den 4-uker lange restitusjonsperioden. Ingen tegn på nevrodegenerasjon eller cellulær endring i hjernen ble sett.

I en 9-måneders studie med gjentatt dose hos hunder, ble magen (økt intraepiteliale lymfocytter med slimhinneatrofi) og leveren (Kupffer-cellepigment, Kupffer-cellehypertrofi og økning i ALAT og ASAT) identifisert som målorganer. NOAEL for denne studien ble vurdert å være 30 mg/kg/dag

(AUC-eksponeringsmargin på 0,4- til 0,5-ganger). Ved slutten av den 4-uker lange restitusjonsperioden var, med unntak av Kupffer-cellepigment, lever- og magefunnene reversert.

Karsinogenitet/gentoksisitet

Rilzabrutinib var ikke mutagent i en bakteriell revers mutagenitetstest (Ames) *in vitro*, var ikke klastogent i en kromosomavvikstest med humane perifere lymfocytter *in vitro*, og var heller ikke klastogent i en benmargsmikronukleustest hos rotter *in vivo*.

Rilzabrutinib var ikke karsinogent i en 6-måneders studie hos transgene mus.

I en 2-års karsinogenitetsstudie hos rotter, ble rilzabrutinib-relaterte thyreoideadenomer og -karsinomer sett hos hannrotter ved 100 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 2,4 ganger). Den ikke-karsinogene dosen ble ansett å være 30 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 0,64 ganger) for hanner og 5 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 0,13 ganger) for hunner.

Transkriptomanalyse antyder at thyreoideatumorer hos rotter skyldes rilzabrutinib-indusert forstyrrelse av thyreoideahormonbalansen. Denne ikke-gentoksiske effekten ble identifisert som spesifikk for rotter, med en mekanisme som ikke anses relevant for mennesker, og risikoen for thyreoideatumorer hos mennesker vurderes dermed som lav. I denne studien ble den ikke-neoplastiske observasjonen erythrocytose påvist i mesenteriale lymfeknuter.

Utviklings- og reproduksjonstoksisitet

I den kombinerte fertilitetsstudien hos hann- og hunnrotter, ble det ikke observert rilzabrutinibrelaterte effekter for noen reproduksjonsparametere. NOAEL for fertilitet, reproduksjonsevne og tidlig embryoutvikling ble vurdert å være 300 mg/kg/dag (HED 48 mg/kg/dag), den høyeste dosen som ble evaluert.

I definitive embryoføtale toksisitetsstudier hos rotter og kaniner, ble det ikke observert rilzabrutinibrelaterte effekter på føtal utvikling og føtale eksterne-, viscerale- eller skjelettmisdannelser. NOAEL for embryoføtal utvikling var henholdsvis 300 og 100 mg/kg/dag hos rotter og kaniner, som var de høyeste dosene som ble evaluert. Eksponeringsforhold (AUC) ved embryoføtal NOAEL sammenlignet med human klinisk eksponering ved 400 mg to ganger daglig, var henholdsvis 11,1 og 4,5 ganger, hos rotter og kaniner. Skjelettvarianter av ukjent relevans ble observert ved de samme høyeste dosenivåene. Variantene besto av en forskyvning i antall thorakale og lumbale virvler (rotter og kaniner) og en økning i forekomsten av overtallsribbepar (rotter). Ingen slike varianter ble observert ved 150 og 30 mg/kg/dag (som resulterte i henholdsvis 11,9- og 0,24-ganger klinisk eksponering ved 400 mg to ganger daglig) hos henholdsvis rotter og kaniner. I en eksplorativ embryoføtal dosefinningsstudie hos rotter, ble økt forekomst av post-implantasjonstap og tidlig resorpsjon, og redusert føtal vekt observert ved 500 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 21,8 ganger). Føtale eksterne-, viscerale- og skjelettendringer ble sett ved 500 mg/kg/dag. Ingen misdannelser ble observert ved ≤ 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 10 ganger). I en eksplorativ embryoføtal dosefinningsstudie hos kaniner, ble en liten økning i forekomsten av tidlig resorpsjon observert ved 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 5,6 ganger). Føtale viscerale endringer ble observert ved 150 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 5,6 ganger).

I en pre-/postnatal utviklingstoksisitetsstudie som undersøkte effektene av oralt administrert rilzabrutinib, ble NOAEL for maternal (F0) systemisk toksisitet vurdert å være 50 mg/kg/dag (HED 8,1 mg/kg/dag). NOAEL for F1-neonatal/utviklingstoksisitet ble vurdert å være 150 mg/kg/dag (HED 24,2 mg/kg/dag), og NOAEL for F1-foreldresystemtoksisitet, F1-reproduksjonstoksisitet og F2-embryotoksisitet ble vurdert å være 300 mg/kg/dag (HED 48 mg/kg/dag).

Andre toksisitetsstudier

Rilzabrutinib viste intet fototoksisk potensial i *in vitro* fototoksisitetstest av opptak av nøytralrød i 3T3.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460(i))
Krysspovidon (type A) (E 1202)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Paraoransje (E 110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, ugjennomsiktig polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoretylen (PCTFE)-aluminium blisterpakning i en pappmappe med sol/måne-symboler som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser:

Hver blistermappe inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.
Hver pakke inneholder:

- 28 filmdrasjerte tabletter
- 56 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger à 28)
- 196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger à 28).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle pasienter som forventes å bruke Wayrilz i hvert medlemsland der Wayrilz markedsføres, har tilgang til og får følgende opplæringsmateriell:

- Pasientkort (inkludert i hver pakning, sammen med pakningsvedlegget)

1. Opplæringsmateriell for pasienter:

1.1 Pasientkort:

Pasientkortet er i samsvar med produktinformasjonen og inneholder følgende hovedelementer:

- Rilzabrutinib skal ikke brukes av gravide kvinner.
- Beskrivelse av hvordan man kan redusere potensiell risiko for eksponering under graviditet basert på følgende:

- En graviditetstest skal utføres før oppstart av behandling med rilzabrutinib.
- Fertile kvinner må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode under behandling med rilzabrutinib og i minst 1 måned etter siste dose.
- Rilzabrutinib kan redusere effekten av hormonell prevensjon. Derfor bør en ikke-hormonell prevensjonsmetode brukes, eller mannlig partner bør bruke barrieremetode.
- Dersom graviditet oppstår under behandling med rilzabrutinib, kontakt behandlende lege umiddelbart.
- Hvis graviditet oppstår under behandling med rilzabrutinib, kontakt behandlende lege umiddelbart.
- Kontaktinformasjon til forskriver av rilzabrutinib.
- Fertile kvinner skal instrueres om å snakke med helsepersonell om prevensjon under behandling med rilzabrutinib.
- Pasienten skal instrueres om å se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om sikkerheten ved bruk av rilzabrutinib.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (med Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wayrilz 400 mg filmdrasjerte tabletter
rilzabrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg rilzabrutinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E 110).

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wayrilz 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMLIGGENDE EMBALLASJE**YTRE MAPPE (uten Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wayrilz 400 mg filmdrasjerte tabletter
rilzabrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg rilzabrutinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E 110)

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

1. Trykk og hold inne her
2. Trekk ut blisterkortet

Instruksjoner for åpning:

[Bilde av instruksjoner for åpning]

Trykk og hold inne knappen (1), samtidig som du trekker ut blisterkortet (2).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wayrilz 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP INDRE MAPPE
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wayrilz 400 mg filmdrasjerte tabletter
rilzabrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Sanofi B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ta én tablett to ganger daglig via munnen.

Dag

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

Sol/måne-symbol

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wayrilz 400 mg
rilzabrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Sanofi B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Pasientkort

Viktig sikkerhetsinformasjon for kvinner som bruker Wayrilz (rilzabrutinib)

Behandlende leges navn: _____

Behandlende leges telefonnummer: _____

Graviditet

- Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet. Dersom graviditet oppstår under behandling med rilzabrutinib, kontakt behandlende lege umiddelbart.
- En graviditetstest skal utføres før du starter behandling med dette legemidlet.
- Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid, eller planlegger å få barn.

Prevensjon

- Det er ikke kjent om rilzabrutinib påvirker hvor godt hormonelle prevensjonsmidler virker.
- Du skal bruke en sikker prevensjonsmetode under og i én måned etter du har fått dette legemidlet for å unngå å bli gravid mens du behandles med dette legemidlet.
- Si ifra til legen dersom du bruker hormonelle prevensjonsmidler.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om sikkerheten til rilzabrutinib

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Wayrilz 400 mg filmdrasjerte tabletter rilzabrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Wayrilz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Wayrilz
3. Hvordan du bruker Wayrilz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Wayrilz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Wayrilz er og hva det brukes mot

Wayrilz inneholder virkestoffet rilzabrutinib. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles Brutons tyrosinkinasehemmere.

Wayrilz brukes til å behandle voksne med immun trombocytopeni (ITP) når tidligere behandlinger mot ITP ikke har virket godt nok. ITP er en autoimmun sykdom, der kroppens eget immunforsvar angriper og ødelegger blodplater i blodet, forårsaker utmattelse og øker risikoen for blødning. Blodplater er nødvendige for å hjelpe til med blodkoagulasjon og stoppe blødning.

Den aktive substansen i Wayrilz, rilzabrutinib, virker ved å blokkere Brutons tyrosinkinase, et protein i kroppen som spiller en rolle i immunsystemet (kroppens forsvar). Ved å blokkere dette proteinet, kan Wayrilz redusere ødeleggelsen av blodplater og bidra til å øke antallet friske blodplater i kroppen. Dette bidrar til å redusere risikoen for blødning.

2. Hva du må vite før du bruker Wayrilz

Bruk ikke Wayrilz

- dersom du er allergisk overfor rilzabrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Wayrilz dersom

- du har en infeksjon eller du ofte får infeksjoner
- dersom du har leverproblemer
- du har en hjertetilstand kjent som medfødt kort QT-tid-syndrom eller en familiehistorie med dette syndromet. Bruk av rilzabrutinib kan forverre denne tilstanden.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos pasienter under 18 år. Sikkerhet og effekt av dette legemidlet i denne aldersgruppen er ikke kjent.

Andre legemidler og Wayrilz

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder spesielt (men er ikke begrenset til) dersom du tar noen av legemidlene nevnt nedenfor. Dette er fordi rilzabrutinib kan påvirke måten noen andre legemidler virker. I tillegg kan noen andre legemidler påvirke måten rilzabrutinib virker.

- Legemidler som kan øke konsentrasjonen av rilzabrutinib i blodet og dermed kan øke forekomst av bivirkninger
 - Ritonavir, itraconazol og flukonazol (brukes for å behandle virus- og soppinfeksjoner)
 - Klaritromycin og erytromycin (brukes mot bakterieinfeksjoner)
 - Verapamil og diltiazem (brukes mot høyt blodtrykk)
- Legemidler som kan redusere konsentrasjonen av rilzabrutinib i blodet og dermed kan redusere effekten
 - Rifampicin (brukes mot bakterieinfeksjoner)
 - Karbamazepin og fenytoin (brukes mot anfall og som stemningsstabiliserende)
 - Protonpumpehemmere, slik som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol og pantoprazol (brukes til å behandle sure oppstøt eller halsbrann)
 - Dersom behandling med magesyredempende er nødvendig, bør du vurdere å bruke en H2-reseptorblokker, slik som famotidin og cimetidin, eller syrenøytraliserende (brukes mot sure oppstøt). Ta rilzabrutinib minst 2 timer før du tar disse legemidlene.
- Legemidler som kan få økt konsentrasjon i kombinasjon med rilzabrutinib og dermed kan føre til økt forekomst av bivirkninger. Forsiktighet skal utvises når disse legemidlene tas sammen med rilzabrutinib.
 - Midazolam (brukes til å behandle anfall eller epilepsi)
 - Ciklosporin og takrolimus (brukes til å redusere immunologiske reaksjoner og for å forhindre transplantatavstøtning)
 - Digoksin (brukes til å behandle unormal hjerterytme og mot hjertesykdom)
- Legemidler som kan få dårligere effekt når de tas sammen med rilzabrutinib
 - Hormonelle prevensjonsmidler. Det er ikke kjent om rilzabrutinib påvirker hvor godt hormonelle prevensjonsmidler virker. Alternative prevensjonsmetoder eller tilleggsprevensjon bør vurderes.

Inntak av Wayrilz sammen med mat

Ikke ta dette legemidlet sammen med grapefrukt, stjernefrukt og produkter som inneholder disse fruktene, og med Sevilla-appelsiner (bitre appelsiner). Det er fordi de kan øke mengden av dette legemidlet i blodet ditt.

Graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet under graviditet hos mennesker. Det anbefales å ta en graviditetstest før du starter behandling med dette legemidlet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon. Dersom du blir gravid under behandling med rilzabrutinib må du kontakte lege umiddelbart.

Det er ikke kjent om rilzabrutinib påvirker hvor godt hormonelle prevensjonsmidler virker. Du må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling og i én måned etter behandling med dette legemidlet for å unngå at de blir gravide mens de behandles med dette legemidlet. Si ifra til legen dersom du bruker hormonelle prevensjonsmidler.

Amming

Det er ukjent om dette legemidlet går over i morsmelk. Hvis du ammer eller planlegger å amme må du snakke med lege før du bruker dette legemidlet. Du og legen må ta en beslutning om du skal amme eller om du skal få dette legemidlet, under hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved dette legemidlet for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt dette legemidlet, skal du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

Wayrilz inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Wayrilz inneholder paraoransje (E 110)

Paraoransje er et fargestoff som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Wayrilz

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 400 mg to ganger daglig (én tablett på 400 mg to ganger per dag).

Ikke endre dosen din eller slutt å ta dette legemidlet med mindre lege eller apotek gir deg beskjed om det.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat. Dersom du opplever diaré, kvalme eller magesmerter under behandlingen, kan det å ta legemidlet sammen med mat redusere disse bivirkningene.
- Ta tablettene til omtrent samme tid hver dag.
- Svelg tablettene hele med et glass vann. Ikke del, knus eller tygg tablettene.

Dersom du tar for mye av Wayrilz

Dersom du tar mer enn du skal, snakk med lege eller apotek. Du kan oppleve bivirkninger (se avsnitt 4).

Dersom du har glemt å ta Wayrilz

- Hvis du glemmer en dose, skal du ta den så snart du husker det samme dag og fortsette med vanlig doseringsplan neste dag.
- Den glemte dosen og neste planlagte dose må tas med mer enn 2 timers mellomrom.
- Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier om når du skal ta neste dose.

Dersom du avbryter behandling med Wayrilz

Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen gir deg beskjed om det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du har noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Covid-19: Symptomer inkluderer feber, frysninger, hoste, pustebesvær, sår hals eller tap av smak- eller luktesans.
- Infeksjon i lungene (lungebetennelse). Symptomer inkluderer kortpustethet, brystmerter og hoste med misfarget slim.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Hyppig løs avføring (diaré)
- Infeksjoner i nese og hals (nasofaryngitt)
- Kvalme
- Hodepine
- Magesmerter (abdominale smerter)
- Covid-19
- Leddsmerter (artralgi)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Infeksjon i lungene (lungebetennelse)
- Svimmelhet
- Oppkast
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Hoste
- Hudutslett

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Wayrilz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og mappaen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Wayrilz

- Virkestoff er rilzabrutinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg rilzabrutinib.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460(i)), krysspovidon (type A) (E 1202), natriumstearylformarat.
- Tablettedrasjering: polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), titandioksid (E 171), talkum (E 553b), paraoransje (E 110) (se avsnitt 2 Wayrilz inneholder paraoransje (E 110)).

Hvordan Wayrilz ser ut og innholdet i pakningen

Wayrilz er en oransje, kapselformet, filmdrasjert tablett med størrelse 16,6 x 8,1 mm, merket med "P" på den ene siden og "400" på den andre siden.

Wayrilz leveres i en blisterpakning som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter i en pappmappe. På hver blister er det sol/måne-symboler for å hjelpe deg å ta dosen til rett tid – solen for morgendosen og månen for kveldsdosen. Både sol- og måneblisterene inneholder samme legemiddel.

Hver eske inneholder 28 filmdrasjerte tabletter i 1 mappe, 56 filmdrasjerte tabletter i 2 mapper, eller 196 filmdrasjerte tabletter i 7 mapper.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.