

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WAYRILZ 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg rilzabrutinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,8 mg para-orange (E 110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Orange kapselformad tablett, storlek 16,6 x 8,1 mm, präglad med "P" på ena sidan och "400" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

WAYRILZ är avsett för behandling av immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska inledas och kontrolleras av läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Dosering

Rekommenderad dos av rilzabrutinib är 400 mg två gånger dagligen.

Användning med CYP3A-hämmare eller -inducerare och magsyrareducerande medel

Rekommenderad användning med hämmare eller inducerare av cytokrom P450 enzym 3A (CYP3A) och magsyrareducerande medel anges i tabell 1 (se avsnitt 4.5).

Tabell 1: Användning med CYP3A-hämmare eller -inducerare och magsyrareducerande medel

	Samtidigt administrerat läkemedel	Rekommenderad användning
CYP3A-hämmare	Stark och måttlig CYP3A-hämmare	Samtidig administrering av rilzabrutinib och måttliga eller starka CYP3A-hämmare ska undvikas. Om dessa hämmare används under en kort tid (t.ex. vid infektioner i upp till sju dagar), ska användning av rilzabrutinib avbrytas.
	Svag CYP3A-hämmare	Samtidigt intag av grapefrukt, stjärnfrukt (carambola) och produkter som innehåller dessa frukter samt pomerans tillsammans med rilzabrutinib ska undvikas, eftersom dessa är måttliga eller starka CYP3A-hämmare.
CYP3A-inducerare	Starka och måttliga CYP3A-inducerare	Samtidig administrering av rilzabrutinib och måttliga eller starka CYP3A-inducerare ska undvikas.
	Svag CYP3A-inducerare	Ingen dosjustering.
Magsyrareducerande medel	Protonpumpshämmare (PPI)	Samtidig administrering av rilzabrutinib och PPI ska undvikas.
	H2-receptorantagonister eller antacida	Om behandling med ett magsyrareducerande medel krävs, ska användning av en H2-receptorantagonist (H2RA) eller antacida övervägas. Rilzabrutinib ska tas minst 2 timmar före H2RA eller antacida.

Glömd dos

Om en dos rilzabrutinib missas ska patienten ta den missade dosen så snart som möjligt samma dag och återgå till det vanliga schemat följande dag. Mellanrummet mellan den missade dosen och den nästa vanliga schemalagda dosen måste vara mer än 2 timmar. Patienten får inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Utsättning

Behandling med rilzabrutinib ska avbrytas efter 12 veckors behandling om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydelsefull blödning.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Rilzabrutinib har inte undersökts i kliniska studier hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion. Rilzabrutinib har inte undersökts i kliniska studier hos patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Rilzabrutinib ska inte administreras till patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för rilzabrutinib för barn och ungdomar yngre än 18 år med ITP har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Rilzabrutinib är avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Hos patienter som får gastrointestinala symtom kan intag av rilzabrutinib tillsammans med mat förbättra toleransen. Patienten ska instrueras att svälja tabletterna hela med vatten. Tabletterna ska inte delas, krossas eller tuggas för att säkerställa att hela dosen tas korrekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner (inklusive bakterie-, virus- eller svampinfektioner) har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienter ska följas upp för tecken och symtom på infektion och behandlas på lämpligt sätt.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med rilzabrutinib (se avsnitt 4.6). Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska kontrolleras innan behandlingen påbörjas.

Nedsatt leverfunktion

Rilzabrutinib ska inte administreras till patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Bilirubin och transaminaser ska utvärderas vid baslinjen och efter kliniskt behov under behandling med rilzabrutinib. För patienter som utvecklar onormala leverprover efter användning av rilzabrutinib, fortsätt att kontrollera leverprover för avvikelser samt kliniska tecken och symtom som kliniskt indikeras.

QT-förkortning

I de kliniska studierna på patienter med ITP förekom inga kliniskt betydande förändringar i QTc-intervallet. I en grundlig QT-studie resulterade rilzabrutinib i en förkortning av QTc-intervallet (se avsnitt 5.1). Även om den bakomliggande mekanismen och säkerhetsrelevansen av detta fynd inte är känd, ska läkaren använda kliniskt omdöme för att bedöma om det är lämpligt att förskriva rilzabrutinib till patienter med risk för en ytterligare förkortning av QTc-tid (t.ex. medfött kort QT-syndrom eller ett sådant syndrom i familjen).

Hjälpämnen

Para-orange

Detta läkemedel innehåller azofärgämnet para-orange (E 110), som kan ge allergiska reaktioner.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rilzabrutinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A.

Substanser som kan öka plasmakoncentrationen av rilzabrutinib

Samtidig administrering av rilzabrutinib och en måttlig eller stark CYP3A-hämmare ökar plasmakoncentrationen av rilzabrutinib. Förhöjda koncentrationer av rilzabrutinib kan öka risken för biverkningar av rilzabrutinib.

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av en stark CYP3A-hämmare (ritonavir) ökade $C_{\max}$ för rilzabrutinib ungefär 5-faldigt och AUC 8-faldigt hos friska försökspersoner.

Samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, klaritromycin, itrakonazol, erytromycin, flukonazol, verapamil, diltiazem) och rilzabrutinib ska undvikas. Om dessa hämmare används under en kort tid (t.ex. medel mot infektioner i upp till sju dagar), ska användning av rilzabrutinib avbrytas (se avsnitt 4.2).

Samtidigt intag av grapefrukt, stjärnfrukt (carambola) och produkter som innehåller dessa frukter samt pomerans tillsammans med rilzabrutinib ska undvikas, eftersom dessa är måttliga eller starka CYP3A-hämmare.

P-glykoprotein (P-gp)-hämmare

Efter samtidig administrering av rilzabrutinib och en stark P-gp-hämmare (kinidin) observerades en måttlig ökning i exponeringen för rilzabrutinib (12,7 % för AUC), som inte ansågs vara kliniskt betydande, jämfört med rilzabrutinib ensamt.

Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av rilzabrutinib

Samtidig administrering av rilzabrutinib och en måttlig eller stark CYP3A-inducerare minskar plasmakoncentrationen av rilzabrutinib. Samtidig administrering av en PPI minskar plasmakoncentrationen av rilzabrutinib. Minskad plasmakoncentration av rilzabrutinib kan minska effekten av rilzabrutinib.

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av en stark CYP3A-inducerare (rifampicin) minskade $C_{\max}$ och AUC för rilzabrutinib med ungefär 80 % hos friska försökspersoner.

Samtidig administrering av rilzabrutinib och måttliga eller starka CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenytoin) ska undvikas (se avsnitt 4.2).

Magsyrareducerande medel

Rilzabrutinibs löslighet minskar med ökande pH. Samtidig administrering av en PPI (esomeprazol) minskade AUC för rilzabrutinib med 51 % hos friska försökspersoner. Samtidig administrering av rilzabrutinib och en H2RA (famotidin) minskade AUC för rilzabrutinib med cirka 36 % och ingen signifikant förändring observerades i exponeringen för rilzabrutinib om rilzabrutinib administrerades minst 2 timmar före administrering av famotidin.

Samtidig administrering av rilzabrutinib och PPI ska undvikas. Om behandling med ett magsyrareducerande medel krävs, ska användning av en H2RA övervägas. Rilzabrutinib ska administreras minst 2 timmar före intag av en H2RA (se avsnitt 4.2). Effekten av att öka pH i magsäcken med antacida på farmakokinetiken av rilzabrutinib har inte studerats och kan likna den som ses med famotidin (H2RA). Därför rekommenderas det att rilzabrutinib tas minst 2 timmar före intag av antacida.

Substanser vars plasmakoncentrationer kan förändras av rilzabrutinib

CYP3A-substrat

Rilzabrutinib både hämmar och inducerar CYP3A4-enzymet *in vitro*. Samtidig administrering av en engångsdos av 400 mg rilzabrutinib och ett CYP3A-substrat (midazolam) ökade exponeringen för substratet 1,7-faldigt hos friska försökspersoner. När midazolam administrerades 2 timmar efter dosen av rilzabrutinib ökade exponeringen för midazolam ungefär 2,2-faldigt. Effekten av en flerdosregim av rilzabrutinib på CYP3A4-aktiviteten utvärderades inte i kliniska studier. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av rilzabrutinib och CYP3A-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin).

Transportörs substrat

Rilzabrutinib har visat sig ha potential att hämma P-gp-, BCRP- och OATP1B3-transportörerna *in vitro*. Det finns en möjlig risk för läkemedelsinteraktioner och därför ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av rilzabrutinib och känsliga substrat för P-gp-, BCRP- eller OATP1B3 med ett snävt terapeutiskt intervall (t.ex. digoxin, ciklosporin, takrolimus) (se avsnitt 5.2).

Orala preventivmedel

Effekten av rilzabrutinib på plasmakoncentrationer av hormonella preventivmedel är okänd. Därför bör fertila kvinnor använda en alternativ icke-hormonell eller ytterligare mycket effektiv preventivmetod under behandling och i minst 1 månad efter avslutad behandling med rilzabrutinib (se avsnitt 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen med rilzabrutinib och i 1 månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5 angående potentiell interaktion med hormonella preventivmedel). Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska kontrolleras innan behandlingen påbörjas.

Graviditet

Rilzabrutinib ska inte användas under graviditet och av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Baserat på tillgängliga icke-kliniska djurstudier kan det finnas en risk för fostret (se avsnitt 5.3). Det finns inga tillgängliga data från användningen av rilzabrutinib hos gravida kvinnor.

Amning

Det finns inga tillgängliga data om förekomsten av rilzabrutinib eller dess metaboliter i bröstmjolk, effekterna på mjölkproduktionen eller på det ammade barnet. Inga slutsatser kan dras om säkerheten vid användning av rilzabrutinib under amning. Rilzabrutinib ska endast användas under amning om den potentiella nyttan för kvinnan överväger de eventuella riskerna, inklusive riskerna för det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av rilzabrutinib på fertilitet hos människa. Effekter av rilzabrutinib på fertiliteten hos han- och honrättor har studerats i doser upp till 300 mg/kg/dag (human ekvivalent dos 48 mg/kg/dag). Data från djurstudier tyder inte på effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rilzabrutinib kan ha en mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Lindrig yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tar rilzabrutinib och bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var diarré (34,5 %), illamående (25,4 %), huvudvärk (18,3 %), buksmärtor (15,8 %), covid-19 (15,5 %), nasofaryngit (11,6 %) och artralgi (11,3 %). De vanligaste biverkningarna som resulterade i utsättning av rilzabrutinib var diarré, illamående, huvudvärk och pneumoni. Var och en av dessa förekom hos 2 patienter (0,7 %).

Tabell över biverkningar

Om inget annat anges baseras följande biverkningsfrekvenser på de 284 patienter med ITP som exponerats för rilzabrutinib i de kliniska fas 1/2- och fas 3-studierna (se avsnitt 5.1). Medianexponeringstiden var 6,6 månader (intervall: < 1 till 70,8 månader).

Biverkningarna är ordnade efter primär organsystemklass för varje föredragen term i MedDRA. Biverkningarna rangordnas efter frekvens inom varje organsystemklass och presenteras i fallande ordning efter allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Tabell över biverkningar

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens (Alla grader)
Infektioner och infestationer	Covid-19	Mycket vanliga
	Nasofaryngit	Mycket vanliga
	Pneumoni*	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga

	Buksmärt	Mycket vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanliga

*På grund av aspergillos i 2 fall

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Bland patienter som exponerades för rilzabrutinib var de vanligaste infektionsrelaterade biverkningarna covid-19 (15,5 %) och nasofaryngit (11,6 %). Majoriteten av infektionerna var av grad 1 eller 2 och försvann inom 8 dagar. För dem som fick en infektionsrelaterad biverkning var mediantiden till debut 2,9 månader (intervall: 1 dag till 41,7 månader). I den dubbelblinda perioden i studien LUNA-3 förekom grad 2 eller högre hos 17,3 % i rilzabrutinibgruppen och hos 14,5 % i placebogruppen. Grad 3 eller högre förekom hos 3,8 % i rilzabrutinibgruppen och ingen i placebogruppen. Allvarlig infektion förekom hos 3 % av patienterna och varje biverkning inträffade en gång (0,8 %), inklusive ett dödligt fall av pneumoni på grund av aspergillos och covid-19.

Gastrointestinala biverkningar

Bland patienter som exponerades för rilzabrutinib var de vanligaste gastrointestinala biverkningarna diarré (34,5 %), illamående (25,4 %) och buksmärt (15,8 %). Majoriteten av de gastrointestinala biverkningarna var av grad 1. Illamående försvann inom 19 dagar i median, kräkningar inom 1 dag i median och diarré inom 7 dagar i median. För dem som fick en gastrointestinal biverkning var mediantiden till debut av gastrointestinala störningar 4 dagar (intervall: 1 dag till 12,7 månader).

Hudutslag

Bland patienter som exponerades för rilzabrutinib var hudutslag (inklusive makulopapulärt utslag, papulärt utslag, erytematöst utslag, pruritiskt utslag, erytem, erythema nodosum, urtikaria) icke-allvarliga. Alla var av grad 1 eller 2. För dem som fick hudutslag som biverkning var mediantiden till debut 3,4 månader (intervall: 6 dagar till 57,7 månader).

Andra särskilda populationer

Äldre

Av de patienter som exponerades för rilzabrutinib (n = 284) var 51 (17,9 %) patienter i åldern 65 år eller äldre. Hos dessa äldre patienter fick 2 (3,9 %) allvarliga biverkningar av pneumoni. Av patienterna i åldern 65 år och yngre hade 3 (1,3 %) allvarliga biverkningar av pneumoni och covid-19.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av rilzabrutinib. I händelse av en överdosering ska patienten noggrant kontrolleras med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska omedelbart sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: **ännu ej tilldelad**, ATC-kod: **ännu ej tilldelad**

Verkningsmekanism

Brutons tyrosinkinasa (BTK) är en intracellulär signalmolekyl i B-cellerna och de medfödda immuncellerna. I B-cellerna bidrar BTK-signalering till B-cellernas överlevnad, proliferation och mognad. I de medfödda immuncellerna deltar BTK i inflammatoriska signalvägar som inkluderar toll-liknande receptorsignalering, Fc gamma-receptorsignalering och aktivering av NLRP3-inflammasomen.

Rilzabrutinib är en selektiv, kovalent, reversibel hämmare av BTK, med en skräddarsydd bindningstid till BTK för att minska off-target-effekter. Vid ITP medierar rilzabrutinib sin terapeutiska effekt genom multi-immunmodulering genom att hämma aktivering av B-celler, avbryta FcγR-medierad fagocytos och eventuellt lindra den kroniska inflammationen associerad med ITP.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

I den grundliga QT-studien resulterade samtidig administrering av 400 mg rilzabrutinib och CYP3A-hämmaren (ritonavir) i en plasmaexponering som var 8 gånger högre än vid administrering av enbart rilzabrutinib. Under dessa förhållanden observerades ingen sådan förlängning av det genomsnittliga QTc-intervallet som skulle ha någon kliniskt relevant effekt. I samma studie observerades en koncentrationsberoende förkortning av QTc-intervallet med en maximal förkortning på -10,2 ms (90 % KI: -12,24, -8,16) efter administrering av den supratherapeutiska dosen (kombination av rilzabrutinib och ritonavir 100 mg). Förkortningen var mindre [-7,3 ms (90 % KI: -9,33, -5,19)] vid administrering av rilzabrutinib 400 mg två gånger dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av rilzabrutinib hos vuxna patienter med primär persistent eller kronisk immuntrombocytopeni (ITP) utvärderades i en fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallellgrupper bestående av 24 veckors blindad behandling, följt av en öppen period på 28 veckor och en förlängningsperiod. Under båda dessa perioder fick alla patienter rilzabrutinib (studie LUNA 3). Patienterna som inkluderades i denna studie hade inte fått något bestående svar på vare sig intravenös immunoglobulin (IVIg/anti-D) eller kortikosteroider, eller hade dokumenterad intolerans mot eller otillräckligt svar på lämplig standardbehandling vid ITP.

Patienterna randomiserades 2:1 till rilzabrutinib eller placebo och randomiseringen stratifierades med avseende på tidigare splenektomi och svårighetsgraden av trombocytopeni.

Samtidig användning av läkemedel mot ITP (orala kortikosteroider och/eller trombopoetinreceptoragonist [TPO-RA]) var tillåten vid stabila doser minst 2 veckor före studiestart och under hela den dubbelblinda perioden. Undsättande (rescue) behandling var tillåten.

Endast patienter som svarade på behandlingen under de första 12 veckorna av den dubbelblinda perioden kunde fortsätta med den dubbelblinda behandlingen fram till vecka 24 innan de började i den öppna perioden. Patienter som inte svarade på behandlingen kunde börja i den öppna perioden vid vecka 13 eller avbryta sitt deltagande i studien. Efter den öppna perioden kan patienterna fortsätta in i förlängningsperioden.

I studien LUNA 3 randomiserades och behandlades 202 patienter, av vilka 133 var i rilzabrutinibgruppen och 69 i placebogruppen. Vid baslinjen var medianåldern 47 år (intervall: 18 till

80 år), 62,9 % var kvinnor, 61,9 % var kaukasier och 31,7 % asiater. Av de 202 patienterna var 15,8 % (rilzabrutinib) respektive 21,7 % (placebo) 65 år och äldre medan 4,5 % (rilzabrutinib) respektive 4,3 % (placebo) var 75 år och äldre.

Vid baslinjen hade majoriteten (92,6 %) av patienterna kronisk ITP, med en mediantid sedan ITP-diagnosen på 7,69 år (intervall: 0,3 till 52,2 år) och 27,7 % hade genomgått splenektomi. Medianantalet trombocyter var 15 300/μl och hos nästan hälften (48 %) var det mindre än 15 000/μl. 24 patienter (11,9 %) hade endast haft en tidigare behandling och 178 patienter (88,1 %) hade haft ≥ 2 tidigare behandlingar. Medianantalet tidigare behandlingar, inklusive splenektomi, var 4 (intervall: 1 till 15). Tidigare behandlingar vid ITP varierade: de vanligaste tidigare behandlingarna var kortikosteroider (95,5 %), TPO-RA (68,8 %), IVIg- eller anti-D-immunoglobuliner (55,4 %) och anti-CD20 monoklonal antikropp/rituximab (35,1 %). Dessutom fick 65,8 % av patienterna både kortikosteroider och TPO-RA vid baslinjen. Karakteristika vid baslinjen var i allmänhet likartade i båda grupperna.

Under den dubbelblinda perioden var mediantiden för exponering 98 dagar (intervall: 22 till 182 dagar) i rilzabrutinibgruppen och 84 dagar (intervall: 17 till 173 dagar) i placebogruppen. Den kumulativa exponeringstiden för behandlingen var 44,3 deltagarår i rilzabrutinibgruppen och 17,9 deltagarår i placebogruppen. Alla patienter som behandlades med rilzabrutinib fick 400 mg två gånger dagligen. Dessutom fick 39,8 % av patienterna rilzabrutinib utan kortikosteroider eller TPO-RA, 25,6 % fick rilzabrutinib och kortikosteroider, 18,8 % fick rilzabrutinib och TPO-RA, och 15,8 % fick rilzabrutinib och både kortikosteroider och TPO-RA.

Under de första 12 veckorna av den dubbelblinda perioden uppnådde 85 patienter (63,9 %) i rilzabrutinibgruppen och 22 patienter (31,9 %) i placebogruppen ett trombocytantalssvar ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ eller mellan $30\ 000/\mu\text{l}$ och $< 50\ 000/\mu\text{l}$ med en fördubbling från baslinjen). Bland de patienter som svarade under den dubbelblinda perioden var mediantiden för trombocyt svar 15 dagar i rilzabrutinibgruppen och 50 dagar i placebogruppen. De som uppnådde ett trombocytantalssvar senast vecka 13 fick fortsätta den dubbelblinda perioden. 55 patienter (41,4 %) i rilzabrutinibgruppen och 55 patienter (79,7 %) i placebogruppen avbröt den dubbelblinda perioden på grund av att de inte uppnådde de fördefinierade kriterierna för trombocyt svar och/eller på grund av uteblivet svar enligt prövarens bedömning. Dessa fall räknades som behandlingssvikt i analysen av primärt effektmått.

I studien LUNA 3 var det primära effektmåttet ett varaktigt trombocyt svar. Ett varaktigt trombocyt svar definierades som ett trombocytantal på $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ per vecka under minst 8 av de sista 12 veckorna av den dubbelblinda behandlingsperioden på 24 veckor utan undsättande (rescue) behandling. Andelen patienter som uppnådde varaktigt svar var signifikant högre i rilzabrutinibgruppen (23,3 %) jämfört med placebogruppen (0 %) under den dubbelblinda behandlingsperioden (se tabell 3 och figur 1 för studieresultat). En numeriskt högre andel av patienter som fick rilzabrutinib samtidigt med kortikosteroider och/eller TPO-RA uppnådde ett varaktigt trombocyt svar jämfört med patienter som fick rilzabrutinib som monoterapi (17 %).

Viktiga sekundära effektmått inkluderade varaktighet av trombocyt svar, tid till kliniskt svar, användning av undsättande (rescue) behandling och patientrapporterade utfall relaterade till trötthet och blödning (se tabell 3 för studieresultat).

Tabell 3: Resultat av studien LUNA 3 under 24-veckors dubbelblind period – vuxen ITT-population

Studieresultat	Statistik	Rilzabrutinib 400 mg två gångar dagligen (N = 133)	Placebo (N = 69)
Varaktigt trombocyt svar ¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	95 % KI	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Riskskillnad (95 % KI) vs placebo	23,1 (15,95, 30,31)	

	p-värde < 0,0001		
Antal veckor med trombocytsvar			
≥ 50 000/μl eller mellan 30 000/μl och < 50 000/μl ²	LS ⁴ -medelvärde (SE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	LS-medelskillnad (SE) vs placebo	6,46 (0,782)	
	95 % KI	4,923, 7,990	
	p-värde < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	LS-medelvärde (SE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	LS-medelskillnad (SE) vs placebo	6,31 (0,776)	
	95 % KI	4,787, 7,831	
	p-värde < 0,0001		
Tid till första trombocytsvar²	Medianantal dagar till första trombocytsvar (95 % KI)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Riskkvot (95 % KI) vs placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	p-värde < 0,0001		
Behöver undsättande (rescue) behandling	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Medianantal dagar till första användning av undsättande (rescue) behandling (95 % KI)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Riskkvot (95 % KI) vs placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	p-värde = 0,0007		
Förändring från baslinjen i IBLS-poäng⁶ vecka 25	LS-medelvärde (SE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	LS-medelskillnad (SE) vs placebo	-0,087 (0,0251)	
	95 % KI	-0,1358, -0,0373	
	p-värde = 0,0006		

¹Definierat som andelen deltagare som kunde uppnå ett trombocytantal ≥ 50 000/μl för ≥ två tredjedelar av minst 8 icke-saknade veckovisa schemalagda trombocyt-mätningar under de sista 12 veckorna av den 24 veckor långa blindade behandlingsperioden utan undsättande (rescue) behandling, förutsatt att minst 2 icke-saknade veckovisa schemalagda trombocyt-mätningar visade ≥ 50 000/μl under de sista 6 veckorna av den 24 veckor långa blindade behandlingsperioden.

²Trombocytantal ≥ 50 000/μl eller mellan 30 000/μl och < 50 000/μl med åtminstone en fördubbling från baslinjen utan undsättande (rescue) behandling.

³Trombocytantal ≥ 30 000/μl med minst en fördubbling från baslinjen utan undsättande (rescue) behandling.

⁴LS: minsta kvadrat (Least Square)

⁵NR: ej uppnådd (Not Reached)

⁶ITP Bleeding Scale-skalan (IBLS) är ett frågeformulär för bedömning av blödning, med poäng från 0 till 2. Högre poäng tyder på högre förekomst av betydande blödning; genomsnittligt värde avseende olika anatomiska ställen.

Efter den dubbelblinda perioden gick 180 patienter in i den öppna perioden (115 patienter från rilzabrutinibgruppen och 65 patienter från placebogruppen under den dubbelblinda perioden) med en kumulativ exponeringstid för behandlingen på 75,6 deltagår. Av dessa 180 patienter fullföljde 115 patienter den 28 veckor långa öppna perioden.

Under den öppna perioden uppnådde 14 av 65 patienter (21,5 %) i placebogrupper ett varaktigt svar efter att ha exponerats för rilzabrutinib, och 10 av 84 patienter (11,9 %) i rilzabrutinibgruppen uppnådde ett varaktigt svar trots att de inte uppnådde ett varaktigt svar under den dubbelblinda perioden.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för rilzabrutinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ITP (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Genomsnittligt $C_{\max}$ (%CV) och AUC_{24h} (%CV) vid steady state beräknades vara 150 ng/ml (56 %) respektive 1 540 ng.h/ml (57,5 %) för ITP-populationen. Ackumulationen, som återspeglas i förändringen av den maximala mediankoncentrationen, var 1,3-faldig efter dosering av 400 mg två gånger dagligen. Exponeringen för rilzabrutinib ökar ungefär dosproportionellt inom dosintervallet 300 mg till 600 mg.

Absorption

Den absoluta orala biotillgängligheten av rilzabrutinib var 4,73 %. Mediantiden till maximal plasmakoncentration av rilzabrutinib ($T_{\max}$) var 0,5 till 2,5 timmar.

Effekter av föda

Inga kliniskt signifikanta skillnader i AUC eller $C_{\max}$ för rilzabrutinib observerades efter administrering av en enstaka 400 mg tablett tillsammans med en fettrik och kaloririk måltid jämfört med dosering vid fasta. Som resultat fördröjdes $T_{\max}$ med 1,5 timme.

Distribution

Distributionsvolymen i den terminala fasen (V_z) efter intravenös administrering är 149 l. Plasmaproteinbindningen av rilzabrutinib *in vitro* är 97,5 %, och det binds främst till humant serumalbumin, och blod-plasmaförhållandet är 0,786.

Metabolism

Rilzabrutinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A-enzym.

Eliminering/utsöndring

Rilzabrutinib elimineras snabbt från plasma med en $t_{1/2}$ på ungefär 3 till 4 timmar. Efter administrering av en engångsdos på 400 mg ¹⁴C-märkt rilzabrutinib utsöndrades radioaktivitet främst i avföring (~86 %) och i mindre utsträckning i urin (~5 %) och galla (~6 %). Ungefär 0,03 % av rilzabrutinib utsöndras oförändrat i urinen.

Särskilda populationer

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys hade kön, kroppsvikt (intervall 36–140 kg), etnicitet och ålder (intervall 12–80 år) ingen betydande effekt på farmakokinetiken för rilzabrutinib. Farmakokinetiken för rilzabrutinib i kinesiska och japanska populationer liknar den för den kaukasiska populationen.

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för rilzabrutinib ökade ungefär 1,5-faldigt vid lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och ungefär 4,5-faldigt vid måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Rilzabrutinib har inte undersökts hos patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med lätt (60–90 ml/min) eller måttligt (30–60 ml/min) nedsatt njurfunktion deltog i kliniska studier med rilzabrutinib. Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkar exponeringen för rilzabrutinib.

Transportörhämning

Rilzabrutinib visades *in vitro* vara ett P-gp-substrat och i lägre grad ett potentiellt substrat för BCRP. Rilzabrutinib var inte ett substrat för OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP. Rilzabrutinib visade *in vitro* en potential att hämma P-gp, OATP1B1, OATP1B3 och BSEP. Fysiologiska farmakokinetiska simuleringar (PBPK) tyder dock på att rilzabrutinib inte har någon relevant effekt på P-gp-, BCRP-, OATP1B1- och OATP1B3-substrat (se avsnitt 4.5).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Plasmaexponering och BTK-bindning

Rilzabrutinib har en kortvarig systemisk exponering med en lång verkningstid på målet på grund av dess långsamma dissociation från BTK. Vid terapeutiska doser hos friska deltagare observerades en varaktig BTK-ockupation i mononukleära celler från perifert blod under en 24-timmars period.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

I den 6 månader långa studien avseende allmäntoxicitet på råtta identifierades esofagus (blödning), tolvfingertarmen (blödning), magen (blödning), hjärnan (inflammation; neutrofil inflammation), livmodern (uttänjd, pyometra), livmoderhalsen (uttänjd livmoder), slidan (uttänjd livmoder) och äggstockarna (uttänjd livmoder) som målorgan. Nivån utan observerade skadliga effekter (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) var 150 mg/kg/dag (4,5-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC) för hanar och 50 mg/kg/dag (3,7-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC) för honor. Inga rilzabrutinib-relaterade förändringar observerades, med undantag för hjärnan, vid slutet av återhämningsperioden på 4 veckor. Ingen evidens på neurodegeneration eller cellulär förändring i hjärnan observerades.

I en 9-månaders studie avseende allmäntoxicitet på hund identifierades magen (ökade intraepiteliala lymfocyter med slemhinneatrofi) och levern (pigment i Kupffers celler, hypertrofi i Kupffers celler och ökning av ALAT och ASAT) som målorgan. NOAEL i denna studie bedömdes vara 30 mg/kg/dag (0,4- till 0,5-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC). Vid slutet av den 4 veckor långa återhämningsperioden, med undantag för pigment i Kupffers celler, hade lever- och magfynden försvunnit.

Karcinogenicitet/gentoxicitet

Rilzabrutinib var inte mutagen i ett bakteriellt omvänt mutationstest (Ames) *in vitro*, var inte klastogent i ett test av kromosomavvikelser i humana perifera lymfocyter *in vitro* och inte heller klastogent i ett mikronukleustest av benmärgen på råtta *in vivo*.

Rilzabrutinib var inte karcinogen i en 6-månaders studie på transgena möss. I en 2-års karcinogenicitetsstudie på råttor observerades rilzabrutinibrelaterade sköldkörteladenom och -karcinom hos hanrättor vid dosen 100 mg/kg/dag (2,4-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC). Den icke-karcinogena dosen bedömdes vara 30 mg/kg/dag (0,64-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC) för hanar och 5 mg/kg/dag (0,13-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC) för honor. En transkriptomisk analys tyder på att sköldkörteltumörer hos rättor beror på rilzabrutinibmedierad störning av sköldkörtelhormonbalansen. Eftersom denna icke-gentoxiska effekt har konstaterats vara specifik för råttor och mekanismen i fråga inte anses relevant för människa, anses risken för sköldkörteltumörer hos människa vara låg. I denna studie noterades det icke-neoplastiska fyndet av erythrocytos i de mesenteriska lymfkörtlarna.

Utvecklings- och reproduktionstoxicitet

I den kombinerade fertilitetsstudien på han- och honrättor observerades inga rilzabrutinibrelaterade effekter på några reproduktionsparametrar. NOAEL för fertilitet, reproduktionsförmåga och tidig embryoutveckling bedömdes vara 300 mg/kg/dag (human ekvivalent dos 48 mg/kg/dag), som var den högsta utvärderade dosen.

I definitiva embryofetala toxicitetsstudier på råttor och kanin observerades inga rilzabrutinibrelaterade effekter på fosterutveckling och inga yttre, visceral eller skeletala missbildningar hos fostren. NOAEL för den embryofetala utvecklingen var 300 mg/kg/dag hos råttor och 100 mg/kg/dag hos kanin vilket var de högsta doserna som utvärderades. Exponeringskvoterna (AUC) för embryofetala NOAEL jämfört med den kliniska exponeringen hos människa vid dosen 400 mg två gånger dagligen var 11,1-faldiga hos råttor och 4,5-faldiga hos kanin. Skelettvariationer av okänd relevans observerades vid samma högsta dosnivåer. Variationerna bestod av en förskjutning i antalet torakal- och lumbalkotor (råttor och kanin) och en ökning av incidensen av extra revbenspar (råttor). Inga sådana variationer observerades vid 150 respektive 30 mg/kg/dag (vilket resulterade i 11,9- respektive 0,24 gånger den kliniska exponeringen vid 400 mg två gånger dagligen) hos rättor respektive kaniner. I en explorativ embryofetal dosbestämningsstudie på råttor observerades ökad förlust av embryon efter implantation och ökad incidens av tidig resorption och minskad fostervikt vid dosen 500 mg/kg/dag (21,8-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC). Yttre, visceral och skeletala förändringar hos fostren observerades vid dosen 500 mg/kg/dag. Inga missbildningar observerades vid dosen $\leq$ 150 mg/kg/dag (10-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC). I en explorativ embryofetal dosbestämningsstudie på kanin observerades en liten ökning av incidensen av tidig resorption vid dosen 150 mg/kg/dag (5,6-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC). Viscerala förändringar hos fostren observerades vid dosen 150 mg/kg/dag (5,6-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC).

I en toxicitetsstudie avseende pre- och postnatal utveckling som undersökte effekterna av oralt administrerat rilzabrutinib ansågs NOAEL för den systemiska toxiciteten hos modern (F0) vara 50 mg/kg/dag (human ekvivalent dos 8,1 mg/kg/dag). NOAEL för neonatal/utvecklingstoxicitet hos F1-generationen bedömdes vara 150 mg/kg/dag (human ekvivalent dos 24,2 mg/kg/dag) och NOAEL för systemisk toxicitet hos F1-föräldradjur, reproduktionstoxicitet hos F1 samt embryotoxicitet hos F2 bedömdes vara 300 mg/kg/dag (human ekvivalent dos 48 mg/kg/dag).

Andra toxicitetsstudier

Rilzabrutinib visade ingen fototoxicitet i ett 3T3 Neutral Red Uptake-fototoxicitetstest *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E 460(i))
Krosopovidon (typ A) (E 1202)

Natriumstearyl fumarat

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E 1203)

Makrogol (E 1521)

Titandioxid (E 171)

Talk (E 553b)

Para-orange (E 110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig aluminiumblisterförpackning av polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoreten (PCTFE) i en vikförpackning av kartong med sol-/månsymboler innehållande 28 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar:

Varje blistervikförpackning innehåller 28 filmdragerade tabletter.

Varje förpackningen innehåller:

- 28 filmdragerade tabletter
- 56 filmdragerade tabletter (2 blistervikförpackningar med 28)
- 196 filmdragerade tabletter (7 blistervikförpackningar med 28).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1974/001

EU/1/25/1974/002

EU/1/25/1974/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där WAYRILZ marknadsförs har alla patienter som förväntas använda WAYRILZ tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

- Patientkort (ingår i varje förpackning, tillsammans med bipacksedeln)

1. Utbildningsmaterial för patienter:

1.1 Patientkort:

Patientkortet är i linje med produktens märkning och innehåller följande viktiga punkter:

- Rilzabrutinib ska inte användas av gravida kvinnor.
- Information som beskriver hur man minskar den potentiella risken för exponering under graviditet baserat på följande:
 - Ett graviditetstest ska utföras innan behandling med rilzabrutinib påbörjas.
 - Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med rilzabrutinib och upp till minst 1 månad efter den sista dosen.
 - Rilzabrutinib kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Därför bör en icke-hormonell preventivmetod användas eller så bör den manliga partnern använda kondom.
 - Om graviditet inträffar under behandling med rilzabrutinib ska behandlande läkare kontaktas omedelbart.
- Kontaktuppgifter till förskrivaren av rilzabrutinib.
- Fertila kvinnor ska instrueras att tala med sjukvårdspersonal om preventivmedel under behandling med rilzabrutinib.
- Instruera patienten att läsa bipacksedeln för ytterligare information om säkerheten för rilzabrutinib

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (med Blue Box)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

WAYRILZ 400 mg filmdragerade tabletter
rilzabrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg rilzabrutinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E 110).

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

196 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

WAYRILZ 400 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTRE VIKFÖRPACKNING (utan Blue Box)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WAYRILZ 400 mg filmdragerade tabletter
rilzabrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg rilzabrutinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E 110).

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

1. Tryck och håll här
2. Dra ut blistret

Instruktioner för öppning:

[Bild med instruktioner för öppning]

Tryck och håll ned knappen (1) medan du drar ut blisterkartan (2).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

WAYRILZ 400 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

INRE VIKFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WAYRILZ 400 mg filmdragerade tabletter
rilzabrutinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Ta en tablett via munnen två gånger dagligen

Dag

Mån

Tis

Ons

Tors

Fre

Lör

Sön

Sol-/månsymboler

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Patientkort

Viktig säkerhetsinformation för kvinnor som tar WAYRILZ (rilzabrutinib)

Behandlande läkares namn: _____

Behandlande läkares telefonnummer: _____

Graviditet

- Detta läkemedel ska inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med rilzabrutinib, kontakta omedelbart din behandlande läkare.
- Ett graviditetstest ska göras innan du börjar ta detta läkemedel.
- Tala med din läkare innan du tar detta läkemedel om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Preventivmedel

- Det är inte känt om rilzabrutinib påverkar hur väl hormonella preventivmedel fungerar.
- Du ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i en månad efter att du slutat ta detta läkemedel för att undvika graviditet under behandlingen med detta läkemedel.
- Tala om för din läkare om du använder hormonella preventivmedel.

För ytterligare information om säkerheten för rilzabrutinib, vänligen se bipacksedeln.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

WAYRILZ 400 mg filmdragerade tabletter rilzabrutinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad WAYRILZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar WAYRILZ
3. Hur du tar WAYRILZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur WAYRILZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad WAYRILZ är och vad det används för

WAYRILZ innehåller den aktiva substansen rilzabrutinib. Rilzabrutinib tillhör en grupp läkemedel som kallas Brutons tyrosinkinas (BTK) hämmare.

WAYRILZ används för att behandla vuxna med immunologisk trombocytopeni (ITP) när tidigare behandlingar mot ITP inte har fungerat tillräckligt bra. ITP är en autoimmun sjukdom, där kroppens eget immunförsvar angriper och förstör blodplättar (trombocyter) i blodet, vilket orsakar trötthet och ökar risken för blödning. Trombocyter behövs för att blodet ska kunna levera sig och för att stoppa blödningar.

Den aktiva substansen i WAYRILZ, rilzabrutinib, verkar genom att blockera Brutons tyrosinkinas, ett protein i kroppen som har betydelse för immunsystemet (kroppens försvar). Genom att blockera detta protein kan WAYRILZ minska förstörelsen av trombocyter och bidra till att öka antalet friska trombocyter i kroppen. Detta hjälper till att minska risken för blödning.

2. Vad du behöver veta innan du tar WAYRILZ

Ta inte WAYRILZ

- om du är allergisk mot rilzabrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal om

- du har en infektion eller om du ofta får infektioner
- du har leverproblem

- du har en hjärtsjukdom som kallas medfött kort QT-syndrom eller en familjehistoria av detta syndrom. Användning av rilzabrutinib kan förvärra detta tillstånd.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till patienter under 18 år. Säkerheten och effekten av detta läkemedel i denna åldersgrupp är inte känd.

Andra läkemedel och WAYRILZ

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt om du tar något av läkemedlen som nämns nedan men inte begränsat till dessa. Detta beror på att rilzabrutinib kan påverka hur andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan även påverka hur rilzabrutinib verkar.

- Läkemedel som kan öka mängden av rilzabrutinib i blodet och därmed kan öka biverkningarna
 - Ritonavir, itraconazol och flukonazol (används för att behandla virus- och svampinfektioner)
 - klaritromycin och erytromycin (används för att behandla bakterieinfektioner)
 - verapamil och diltiazem (används för att behandla högt blodtryck)
- Läkemedel som kan minska mängden av rilzabrutinib i blodet och därmed kan minska effekten
 - Rifampicin (används för att behandla bakterieinfektioner)
 - karbamazepin och fenytoin (som är antikonvulsiva medel och humörstabiliserare)
 - Protonpumpshämmare, såsom omeprazol, esomeprazol, lansoprazol och pantoprazol (används för att behandla sura uppstötningar eller halsbränna)
 - Om behandling med ett läkemedel som minskar magsyran krävs, överväg att använda ett H2-blockerare, såsom famotidin och cimetidin, eller antacida (används för att behandla sura uppstötningar). Ta rilzabrutinib minst 2 timmar innan du tar dessa läkemedel.
- Läkemedel vars mängden kan ökas av rilzabrutinib och därmed kan öka deras biverkningar. Försiktighet bör iakttas när dessa läkemedel tas tillsammans med rilzabrutinib.
 - Midazolam (används för att behandla anfall (kramper) eller epilepsi)
 - Ciklosporin och takrolimus (används för att minska immunreaktioner och förhindra organavstötning)
 - Digoxin (används för att behandla onormal hjärtrytm eller hjärtsjukdomar)
- Läkemedel som kan vara mindre effektiva när de tas tillsammans med rilzabrutinib
 - Hormonella preventivmedel. Det är inte känt om rilzabrutinib påverkar hur väl hormonella preventivmedel fungerar. Alternativa eller ytterligare former av preventivmedel bör övervägas.

WAYRILZ med mat

Ta inte detta läkemedel tillsammans med grapefrukt, stjärnfrukt (carambola) eller produkter som innehåller dessa frukter eller tillsammans med pomerans. Detta beror på att dessa kan öka mängden av detta läkemedel i ditt blod.

Graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen information om säkerheten av detta läkemedel under graviditet hos människa. Ett graviditetstest ska göras innan du börjar ta detta läkemedel. Tala om för din läkare innan du använder detta läkemedel om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om du blir gravid under behandling med rilzabrutinib, kontakta omedelbart din behandlande läkare

Det är inte känt om rilzabrutinib påverkar hur väl hormonella preventivmedel fungerar. Du ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och en månad efter avslutad behandling för att undvika graviditet under behandlingen med detta läkemedel. Tala om för din läkare om du använder hormonella preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjolk. Om du ammar eller planerar att amma, tala om för läkare innan du använder detta läkemedel. Du och din läkare måste besluta om du ska amma eller om du kommer att få detta läkemedel efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med detta läkemedel för kvinnan.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr efter att ha tagit detta läkemedel bör du undvika att köra bil eller använda maskiner.

WAYRILZ innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

WAYRILZ innehåller para-orange (E 110)

Para-orange är ett färgämne som kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur du tar WAYRILZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är 400 mg två gånger dagligen (en 400 mg tablett två gånger dagligen).

Ändra inte dosen och sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare eller apotekspersonal talar om att du ska göra det.

Hur du tar detta läkemedel

- Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat. Om du får diarré, illamående eller magsmärtor (buksmärta) under behandlingen kan det hjälpa att ta läkemedlet med mat för att minska dessa biverkningar.
- Ta tablettorna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Svälj tablettorna hela med ett glas vatten. Dela, krossa eller tugga inte tablettorna.

Om du har tagit för stor mängd av WAYRILZ

Om du har tagit för stor mängd av WAYRILZ, kontakta läkare eller apotekspersonal. Du kan få biverkningar (se avsnitt 4).

Om du har glömt att ta WAYRILZ

- Om du missar en dos, ta den så snart du kommer ihåg samma dag och återgå till det vanliga schemat följande dag.
- Mellanrummet mellan den missade dosen och den nästa vanliga schemalagda dosen måste vara mer än 2 timmar.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om när du ska ta nästa dos.

Om du slutar att ta WAYRILZ

Sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare talar om att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar – ovanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Kontakta omedelbart din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

- COVID-19. Symtom inkluderar feber, frossa, hosta, andningssvårigheter, ont i halsen eller nyligen förlorad smak- eller luktförmåga.
- lunginfektion (pneumoni). Symtom inkluderar känsla av andnöd, bröstsmärta och hosta med missfärgat slem.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- frekventa lösa avföringar (diarré)
- infektioner i näsan eller halsen (nasofaryngit)
- illamående
- huvudvärk
- magont (buksmärta)
- covid-19
- ledsmärta (artralgi)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lunginfektion (pneumoni)
- yrsel
- kräkningar
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- hosta
- hudutslag

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur WAYRILZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och viktöretningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rilzabrutinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg rilzabrutinib. Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E 460(i)), krospovidon (typ A) (E 1202), natriumstearyl fumarat.
- Tablettdragering: polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), titandioxid (E 171), talk (E 553b), para-orange (E 110) (se avsnitt 2 WAYRILZ innehåller para-orange [E 110]).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

WAYRILZ är en orange, kapselformad, filmdragerad tablett, storlek 16,6 x 8,1 mm, präglad med "P" på ena sidan och "400" på andra sidan.

WAYRILZ tillhandahålls i en blisterförpackning som innehåller 28 filmdragerade tabletter i en vikförpackning av kartong. På varje blister finns sol-/månsymboler som hjälper dig att ta din dos vid rätt tidpunkt – solen för morgondosen och månen för kväldsdosen. Både sol- och månblistren innehåller samma medicin.

Varje kartong innehåller 28 filmdragerade tabletter i 1 vikförpackning, 56 filmdragerade tabletter i 2 vikförpackningar eller 196 filmdragerade tabletter i 7 vikförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

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

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>