

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WAYRILZ 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de rilzabrutinib.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 0,8 mg de amarillo anaranjado S (E 110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido naranja, con forma de cápsula de 16,6 x 8,1 mm, con “P” grabada en una cara y “400” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

WAYRILZ está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (TPI) en pacientes adultos que son refractarios a otros tratamientos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

La dosis recomendada de rilzabrutinib es de 400 mg dos veces al día.

Uso con inhibidores o inductores del CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

El uso recomendado con inhibidores o inductores de la enzima 3A del citocromo P450 (CYP3A) y agentes reductores de ácido gástrico se proporciona en la Tabla 1 (ver sección 4.5).

Tabla 1: Uso con inhibidores o inductores del CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado
Inhibidores del CYP3A	Inhibidor potente y moderado del CYP3A	Evite la administración conjunta de rilzabrutinib con inhibidores moderados o potentes del CYP3A. Si estos inhibidores se van a utilizar a corto plazo (como antiinfecciosos durante un máximo de siete días), interrumpir rilzabrutinib.
		Evite la administración conjunta de pomelo, carambola y productos que contengan estas frutas, y naranjas de Sevilla con rilzabrutinib, ya que son inhibidores moderados o potentes del CYP3A.
	Inhibidor débil del CYP3A	Sin ajuste de la dosis.
Inductores del CYP3A	Inductores potentes y moderados del CYP3A	Evite la administración conjunta de rilzabrutinib con inductores moderados o potentes del CYP3A.
	Inductor débil del CYP3A	Sin ajuste de la dosis.
Agentes reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Evite la administración conjunta de rilzabrutinib con IBP.
	Antagonistas H2-receptor o antiácidos	Si es necesario el tratamiento con un agente reductor de ácido gástrico, considere la posibilidad de utilizar un antagonista H2-receptor (ARH2) o un antiácido. Tomar rilzabrutinib al menos 2 horas antes de tomar el H2RA o el antiácido.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de rilzabrutinib, los pacientes deben tomar la dosis omitida lo antes posible el mismo día, volviendo al calendario habitual al día siguiente. La dosis omitida y la siguiente dosis regular programada deben tomarse con más de 2 horas de diferencia. No tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Discontinuación

Si después de 12 semanas de tratamiento, el recuento de plaquetas no ha aumentado a un nivel suficiente para evitar hemorragias clínicamente importantes, se debe discontinuar el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Rilzabrutinib no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). No se ha estudiado el uso de rilzabrutinib en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) o grave (Child-Pugh clase C), no se debe administrar rilzabrutinib (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rilzabrutinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con TPI. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Rilzabrutinib es para uso por vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). En pacientes que experimentan síntomas gastrointestinales, tomar rilzabrutinib con alimentos puede mejorar la tolerabilidad. Se debe indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros con agua. Los comprimidos se deben tragar enteros y no partidos, triturados o masticados para asegurar que se administra correctamente toda la dosis.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves (incluyendo bacterianas, víricas o fúngicas) durante los estudios clínicos (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratarlos adecuadamente.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con rilzabrutinib (ver sección 4.6). Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C), no se debe administrar rilzabrutinib (ver sección 5.2). La bilirrubina y las transaminasas deben evaluarse al inicio y según esté clínicamente indicado durante el tratamiento con rilzabrutinib. En los pacientes que desarrollen alteraciones en las pruebas hepáticas tras recibir rilzabrutinib, se debe continuar con la monitorización de dichas alteraciones, así como de los signos y síntomas clínicos, según esté clínicamente indicado.

Acortamiento del intervalo QT

En los ensayos clínicos con pacientes con TPI, no hubo cambios clínicamente significativos en el intervalo QTc. En un minucioso estudio del intervalo QT, rilzabrutinib produjo un acortamiento del intervalo QTc (ver sección 5.1). Aunque el mecanismo subyacente y la relevancia de seguridad de este hallazgo no se conocen, los médicos deben utilizarlo con precaución cuando recetan rilzabrutinib a los

pacientes en riesgo de acortar aún más la duración de su QTc (p. ej., síndrome de QT corto congénito o pacientes con antecedentes familiares de dicho síndrome).

Excipientes

Amarillo anaranjado S

Este medicamento contiene un agente colorante azoico, amarillo anaranjado S (E110), que puede provocar reacciones alérgicas.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rilzabrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilzabrutinib

La administración conjunta de rilzabrutinib con un inhibidor moderado o potente del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilzabrutinib. El aumento de las concentraciones de rilzabrutinib puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a rilzabrutinib.

Inhibidores del CYP3A

La administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A (ritonavir) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de rilzabrutinib aproximadamente 5 veces y el AUC 8 veces en sujetos sanos.

Evite la administración conjunta de inhibidores moderados o potentes del CYP3A (p. ej., ritonavir, claritromicina, itraconazol, eritromicina, fluconazol, verapamilo, diltiazem) con rilzabrutinib. Si estos inhibidores se van a utilizar a corto plazo (como antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir rilzabrutinib (ver sección 4.2).

Evite la administración conjunta de pomelo, carambola y productos que contengan estas frutas, y naranjas de Sevilla con rilzabrutinib, ya que son inhibidores moderados o potentes del CYP3A.

Inhibición de la glucoproteína P (gp-P)

Después de la administración conjunta de rilzabrutinib con un inhibidor potente de la gp-P (quinidina), se observó un aumento moderado de la exposición a rilzabrutinib, considerado no clínicamente significativo, en un 12,7 % para el ABC, en comparación con rilzabrutinib en monoterapia.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de rilzabrutinib

La administración conjunta de rilzabrutinib con inductores moderados o potentes del CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilzabrutinib. La administración conjunta con un IBP disminuye las concentraciones plasmáticas de rilzabrutinib. La disminución de las concentraciones plasmáticas de rilzabrutinib puede reducir la eficacia de rilzabrutinib.

Inductores del CYP3A

La administración conjunta con un inductor potente del CYP3A (rifampicina) disminuyó la $C_{\text{máx}}$ y el ABC de rilzabrutinib en aproximadamente un 80 % en sujetos sanos.

Evite la administración conjunta de rilzabrutinib con inductores moderados o potentes del CYP3A (p. ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína) (ver sección 4.2.)

Agentes reductores de ácido gástrico

La solubilidad de rilzabrutinib disminuye con el aumento del pH. La administración conjunta con un IBP (esomeprazol) redujo el ABC de rilzabrutinib en un 51 % en sujetos sanos. La administración conjunta de rilzabrutinib con un H2RA (famotidina) redujo el ABC de rilzabrutinib en aproximadamente un 36 % y no se observó ningún cambio significativo en la exposición a rilzabrutinib si se administraba al menos 2 horas antes de famotidina.

Evite la administración conjunta de rilzabrutinib con IBP. Si es necesario el tratamiento con un agente reductor de ácido gástrico, considere la posibilidad de utilizar un H2RA. Rilzabrutinib se debe administrar al menos 2 horas antes de tomar un H2RA (ver sección 4.2). No se ha estudiado el efecto de la elevación del pH gástrico con antiácidos sobre la farmacocinética de rilzabrutinib y puede ser similar al observado con famotidina (H2RA). Por lo tanto, se recomienda tomar rilzabrutinib al menos 2 horas antes de tomar el antiácido.

Agentes que pueden tener sus concentraciones plasmáticas alteradas por rilzabrutinib

Sustratos del CYP3A

Rilzabrutinib es tanto un inhibidor como un inductor *in vitro* de la enzima CYP3A4. La administración conjunta de una dosis única de 400 mg de rilzabrutinib con un sustrato del CYP3A (midazolam) aumentó la exposición al sustrato 1,7 veces en sujetos sanos. Cuando se administró midazolam 2 horas después de la dosis de rilzabrutinib, se produjo un aumento de la exposición a midazolam de aproximadamente 2,2 veces. El efecto de una pauta posológica de dosis múltiples de rilzabrutinib sobre la actividad del CYP3A4 no se evaluó en ensayos clínicos. Se debe tener precaución si se administra conjuntamente rilzabrutinib con sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina).

Sustratos transportadores

Rilzabrutinib ha mostrado potencial para inhibir los transportadores de gp-P, BCRP y OATP1B3 *in vitro*. Existe un posible riesgo de interacciones fármaco-fármaco, por lo tanto, se debe tener precaución al administrar conjuntamente rilzabrutinib con sustratos sensibles de gp-P, BCRP u OATP1B3 con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, ciclosporina, tacrólimus) (ver sección 5.2).

Anticonceptivos hormonales

Se desconoce el efecto de rilzabrutinib sobre las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales hormonales. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional altamente eficaz durante el tratamiento y durante al menos un mes después de suspender el tratamiento con rilzabrutinib (ver sección 4.6).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con rilzabrutinib y durante 1 mes después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.5 respecto a la posible interacción con anticonceptivos hormonales). Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo

No se recomienda Rilzabrutinib durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos. Según los estudios no clínicos disponibles en animales, puede existir un riesgo para el feto (ver sección 5.3). No hay datos sobre el uso de rilzabrutinib en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de rilzabrutinib o sus metabolitos en la leche materna, los efectos sobre la producción de leche o sobre el lactante. No se pueden extraer conclusiones sobre la seguridad del uso de rilzabrutinib durante la lactancia. Rilzabrutinib solo debe utilizarse durante la lactancia si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el niño lactante.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de rilzabrutinib sobre la fertilidad humana. Se estudiaron los efectos de rilzabrutinib sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día [dosis equivalente en humanos (DEH) de 48 mg/kg/día]. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rilzabrutinib puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado mareo leve en algunos pacientes que toman rilzabrutinib, lo cual debe tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (34,5%), náuseas (25,4%), cefalea (18,3%), COVID-19 (15,5%), dolor abdominal (15,8%), artralgia (11,3%) y nasofaringitis (11,6%). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de rilzabrutinib, que se produjeron cada una en 2 pacientes (0,7 %), fueron diarrea, náuseas, cefalea y neumonía.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las siguientes frecuencias de reacciones adversas se basan en los 284 pacientes con TPI expuestos a rilzabrutinib en los ensayos clínicos en fase I/II y fase III (ver sección 5.1). La mediana de la duración de la exposición fue de 6,6 meses (intervalo de <1 mes a 70,8 meses).

Las reacciones adversas se organizan de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (COS) principal para cada término preferente en MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada COS y se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas al fármaco

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia (Todos los grados)
Infecciones e infestaciones	COVID-19	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Neumonía*	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes

*Debido a aspergilosis en 2 casos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Entre los pacientes expuestos a rilzabrutinib, las reacciones adversas a la infección más frecuentes fueron COVID-19 (15,5 %) y nasofaringitis (11,6 %). La mayoría de las infecciones fueron de grado 1 o 2 y se resolvieron en un plazo de 8 días. Para aquellos que experimentaron una reacción adversa de infección, la mediana del tiempo hasta la aparición fue de 2,9 meses (intervalo de 1 día; 41,7 meses). En el periodo doble ciego del estudio LUNA-3, se produjo un grado 2 o superior en el 17,3 % y el 14,5 % del grupo de rilzabrutinib y en el grupo de placebo, respectivamente. Se produjo un grado 3 o superior en el 3,8 % de los pacientes del grupo de rilzabrutinib y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio LUNA-3 doble ciego, la reacción adversa de infección grave de grado 3 o mayor ocurrió en 2 pacientes (1,5%) en el grupo de rilzabrutinib, incluyendo un caso mortal de neumonía debido a aspergilosis y COVID-19, y ninguno en el grupo placebo.

Trastornos gastrointestinales

Entre los pacientes expuestos a rilzabrutinib, las reacciones adversas GI más frecuentes fueron diarrea (34,5 %), náuseas (25,4 %) y dolor abdominal (15,8 %). La mayoría de las reacciones GI fueron de grado 1 y se resolvieron con una mediana de duración de 19 días para náuseas, 12 días de dolor abdominal y aproximadamente 7 días para diarrea. Para aquellos que experimentaron una reacción adversa GI, la mediana del tiempo hasta la aparición de alteraciones GI fue de 4 días (de 1 día; 12,7 meses).

Erupción cutánea

Entre los pacientes expuestos a rilzabrutinib, la erupción cutánea (incluida erupción maculopapular, erupción papular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, eritema, eritema nodoso, urticaria) no fue grave. Todas fueron de grado 1 o 2. Para aquellos que experimentaron una reacción adversa de erupción cutánea, la mediana del tiempo hasta la aparición fue de 3,4 meses (rango: 6 días; 57,7 meses).

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Entre los pacientes expuestos a rilzabrutinib (n=284), 51 (17,9%) pacientes tenían a partir de 65 años de edad. En estos pacientes de edad avanzada, 2 (3,9%) pacientes experimentaron reacciones adversas graves de neumonía. En pacientes menores de 65 años de edad, 2 (0,9%) pacientes tuvieron reacciones adversas graves de neumonía y COVID-19.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay antídoto específico para la sobredosis de rilzabrutinib. En caso de sobredosis, monitorizar estrechamente al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y el tratamiento sintomático adecuado de inmediato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: **aún no asignado**, código ATC: **aún no asignado**

Mecanismo de acción

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una molécula de señalización intracelular de los linfocitos B y las células inmunitarias innatas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK da lugar a la supervivencia, proliferación y maduración de los linfocitos B. En las células inmunitarias innatas, la BTK participa en vías inflamatorias que incluyen la señalización de receptores tipo toll, la señalización de receptores Fc gamma y la activación del inflamasoma NLRP3.

Rilzabrutinib es un inhibidor selectivo, covalente y reversible de la BTK, con un tiempo de unión a la BTK adaptado para reducir los efectos no deseados. En la PTI, rilzabrutinib interviene en su efecto terapéutico a través de la inmunomodulación múltiple al inhibir la activación de los linfocitos B, la interrupción de la fagocitosis mediada por FcγR y la potencial mejoría de la inflamación crónica asociada a la PTI.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

En el “Estudio de QT total”, la administración conjunta de 400 mg de rilzabrutinib y el inhibidor del CYP3A (ritonavir) dio lugar a una exposición plasmática 8 veces mayor que la administración de rilzabrutinib solo. En estas condiciones, no se prolongó el intervalo QTc medio a ningún efecto clínicamente relevante. En este mismo estudio, se observó un acortamiento dependiente de la concentración en el intervalo QTc con un acortamiento máximo de -10,2 ms (IC del 90 %: -12,24, -8,16) después de la dosis supratrapéutica (combinación de rilzabrutinib y ritonavir 100 mg)]. El acortamiento fue menor [-7,3 ms (IC del 90 %: -9,33, -5,19)] con la dosis de 400 mg de rilzabrutinib dos veces al día.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de rilzabrutinib en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria persistente o crónica (TPI) fueron evaluadas en un estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego (DC),

controlado con placebo, de grupos paralelos, que consistió en 24 semanas de tratamiento ciego, seguido de un periodo abierto (PA) de 28 semanas y un periodo de extensión a largo plazo (ELP) durante los cuales todos los pacientes recibieron rilzabrutinib (estudio LUNA 3). Los pacientes incluidos en este estudio no presentaron una respuesta sostenida previa ni a inmunoglobulina intravenosa (IgIV/anti-D) ni a corticoesteroides (CE), o presentaron intolerancia documentada o respuesta insuficiente a cualquier ciclo adecuado de tratamiento estándar para la TPI.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a rilzabrutinib o placebo y la aleatorización se estratificó con respecto a la esplenectomía previa y la gravedad de la trombocitopenia.

Se permitieron medicamentos concomitantes para la TPI [CE orales y/o agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO)] a dosis estables al menos 2 semanas antes del inicio del estudio y durante todo el periodo DC. Se permitió el tratamiento de rescate.

Solo los pacientes que respondieron durante las primeras 12 semanas del periodo DC pudieron continuar con el tratamiento DC hasta la semana 24 antes de entrar en el periodo abierto (PA). Aquellos que no respondieron pudieron entrar en el periodo abierto (PA) en la semana 13 o retirarse del estudio. Después de completar el periodo abierto (PA), los pacientes aptos podían continuar en el periodo de ELP.

En el estudio LUNA 3, 202 pacientes fueron aleatorizados y tratados, 133 en el grupo de rilzabrutinib y 69 en el grupo de placebo. Al inicio, la mediana de edad era de 47 años (intervalo: de 18 a 80 años), el 62,9 % eran mujeres, el 61,9 % eran caucásicos y el 31,7 % asiáticos. De los 202 pacientes, el 15,8 % (rilzabrutinib) y el 21,7 % (placebo) tenían 65 años o más, mientras que el 4,5 % (rilzabrutinib) y el 4,3 % (placebo) tenían 75 años o más.

Al inicio, la mayoría (92,6 %) de los pacientes presentaban TPI crónica, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de TPI de 7,69 años (intervalo: 0,3, 52,2 años) y el 27,7 % se había sometido a esplenectomía. La mediana del recuento plaquetario fue de 15 300/ μ l, con casi la mitad (48 %) por debajo de 15 000/ μ l. Veinticuatro pacientes (11,9 %) solo habían recibido un tratamiento previo y 178 pacientes (88,1 %) habían recibido ≥ 2 tratamientos previos. La mediana del número de tratamientos previos, incluida la esplenectomía, fue de 4 (intervalo: de 1 a 15). Los tratamientos previos para la TPI variaron, siendo los tratamientos previos más frecuentes CS (95,5 %), AR-TPO (68,8 %), IgIV o inmunoglobulinas anti-D (55,4 %) y anticuerpos monoclonales anti-CD20/rituximab (35,1 %). Además, al inicio, el 65,8 % de los pacientes recibieron CS y TPO-RA. Las características iniciales fueron, generalmente, similares en ambos grupos.

Durante el periodo DC, la mediana de la duración de la exposición fue de 98 días (intervalo: de 22 a 182) y de 84 días (intervalo: de 17 a 173) para el grupo de rilzabrutinib y el grupo de placebo, respectivamente. La duración acumulada de la exposición al tratamiento fue de 44,3 años-participante y 17,9 años-participante para el grupo de rilzabrutinib y el grupo de placebo, respectivamente. Todos los pacientes tratados con rilzabrutinib recibieron 400 mg dos veces al día. Además, el 39,8 % de los pacientes recibieron rilzabrutinib sin CE o AR-TPO, el 25,6 % recibieron rilzabrutinib y CE, el 18,8 % recibieron rilzabrutinib y AR-TPO y el 15,8 % recibieron rilzabrutinib y tanto CE como AR-TPO.

Durante las primeras 12 semanas del periodo DC, 85 pacientes (63,9 %) y 22 pacientes (31,9 %) del grupo de rilzabrutinib y del grupo de placebo, respectivamente, alcanzaron una respuesta del recuento plaquetario ($\geq 50\,000$ / μ l o entre 30 000/ μ l y $< 50\,000$ / μ l y se duplicaron con respecto al valor inicial). Entre los pacientes que respondieron durante el periodo DC, la mediana de tiempo hasta la respuesta plaquetaria fue de 15 días y 50 días para el grupo de rilzabrutinib y el grupo de placebo, respectivamente. Los pacientes que alcanzaron una respuesta del recuento plaquetario en la semana 13 fueron elegibles para continuar con el periodo DC. Cincuenta y cinco (41,4%) y cincuenta y cinco (79,7%) pacientes en los grupos de rilzabrutinib y placebo, respectivamente, interrumpieron el periodo DC debido a que no alcanzaron los criterios predefinidos de respuesta plaquetaria y/o debido a la falta

de respuesta según el criterio del investigador. Estos individuos se contabilizaron como fracaso del tratamiento en el análisis de la variable primaria.

En el estudio LUNA 3, la variable principal fue la respuesta plaquetaria duradera. Una respuesta plaquetaria duradera fue la consecución de un recuento plaquetario semanal $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ durante al menos 8 de las últimas 12 semanas del periodo DC de 24 semanas en ausencia de tratamiento de rescate. La proporción de pacientes que lograron una respuesta duradera fue significativamente mayor en el grupo de rilzabrutinib (23,3%) en comparación con el grupo de placebo (0%) durante el periodo DC (ver Tabla 3 y la Figura 1 para los resultados del estudio). Un porcentaje numéricamente mayor de pacientes que recibieron rilzabrutinib con CE y/o AR-TPO concomitantes tuvieron una respuesta plaquetaria duradera (27,5%) en comparación con aquellos que tomaron rilzabrutinib en monoterapia (17%).

Las variables secundarias clave incluyeron la persistencia de la respuesta plaquetaria, el inicio de la respuesta clínica, el uso del tratamiento de rescate y los resultados notificados por el paciente relacionados con la fatiga y el sangrado (ver Tabla 3 para conocer los resultados del estudio).

Tabla 3: Resultados del estudio LUNA 3 durante el periodo DC de 24 semanas: población IDT adulta

Resultados del estudio	Estadísticas	Rilzabrutinib 400 mg 2 veces al día (N = 133)	Placebo (N = 69)
Respuesta plaquetaria duradera¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	IC del 95 %	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Diferencia de riesgo (IC del 95 %) frente al placebo	23,1 (15,95, 30,31)	
	Valor de p <0,0001		
Número de semanas con respuesta plaquetaria			
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ o entre $30\,000/\mu\text{l}$ y $<50\,000/\mu\text{l}^2$	Media de MC ⁴ (EE)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Diferencia media de MC (EE) frente al placebo	6,46 (0,782)	
	IC del 95 %	4,923, 7,990	
	Valor de p <0,0001		
$\geq 30\,000/\mu\text{l}^3$	Media de MC (EE)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Diferencia media de MC (EE) frente al placebo	6,31 (0,776)	
	IC del 95 %	4,787, 7,831	
	Valor de p <0,0001		
Tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria²	Mediana del número de días hasta la primera respuesta plaquetaria (IC del 95 %)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Cociente de riesgos	3,10 (1.948, 4.934)	

	instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %) frente al placebo		
	Valor de p <0,0001		
Requieren tratamiento de rescate	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Mediana del número de días hasta el primer uso del tratamiento de rescate (IC del 95 %)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) frente al placebo	0,48 (0,309, 0,733)	
	Valor de p = 0,0007		
Cambio con respecto al momento inicial en la puntuación IBS⁶ en la semana 25	Media de MC (EE)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Diferencia media de MC (EE) frente al placebo	-0,087 (0,0251)	
	IC del 95 %	-0,1358, -0,0373	
	Valor de p = 0,0006		

¹ Se define como la proporción de participantes capaces de lograr recuentos plaquetarios $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ para ≥ 2 tercios de al menos 8 mediciones semanales programadas realizadas de plaquetas durante las últimas 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas en ausencia de tratamiento de rescate, siempre que al menos 2 mediciones semanales programadas de plaquetas disponibles sean $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante las últimas 6 semanas del periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas.

² Recuento de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ o entre $30\ 000/\mu\text{l}$ y $<50\ 000/\mu\text{l}$ y al menos el doble con respecto al inicio en ausencia de tratamiento de rescate.

³ Recuento plaquetario $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ y al menos el doble desde el inicio en ausencia de tratamiento de rescate.

⁴ MC: Menos cuadrado

⁵ NA: No alcanzado

⁶ La escala de sangrado de la TPI (IBLS) es un cuestionario de evaluación de sangrados, con puntuaciones que oscilan entre 0 y 2, donde las puntuaciones más altas indican una mayor presencia de sangrado marcado; promedio en todos los lugares anatómicos.

Después del periodo DC, 180 pacientes entraron en el periodo PA (115 pacientes del grupo de rilzabrutinib y 65 pacientes del grupo de placebo en el periodo DC) con una duración acumulada de la exposición al tratamiento de 75,6 años-participante. De estos 180 pacientes, 115 completaron el periodo de PA de 28 semanas.

En el PA, 14/65 (21,5 %) pacientes del grupo de placebo lograron una respuesta duradera después de haber estado expuestos a rilzabrutinib y 10/84 (11,9 %) pacientes del grupo de rilzabrutinib lograron una respuesta duradera a pesar de no lograr una respuesta duradera durante el periodo DC.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con rilzabrutinib en uno o más grupos de la población pediátrica con TPI (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estimó que la media de $C_{\text{máx}}$ (%CV) y ABC_{24h} (%CV) en estado estacionario era de 150 ng/ml (56 %) y 1540 ng.h/ml (57,5 %), respectivamente, para la población con TPI. La acumulación, reflejada por el cambio en las concentraciones medianas máximas, fue 1,3 veces mayor después de la

administración de la dosis de 400 mg 2 veces al día. Rilzabrutinib muestra aproximadamente aumentos proporcionales a la dosis en la exposición en el intervalo de dosis de 300 mg a 600 mg.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de rilzabrutinib fue del 4,73 %. La mediana del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de rilzabrutinib ($T_{\text{máx}}$) fue de 0,5 a 2,5 horas.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el ABC o la $C_{\text{máx}}$ de rilzabrutinib tras la administración de un único comprimido de 400 mg con una comida rica en grasas y en calorías en comparación con la administración en ayunas. El $T_{\text{máx}}$ resultante se retrasó en 1,5 horas.

Distribución

El volumen de distribución en la fase terminal (V_z) después de la administración intravenosa es de 149 l. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de rilzabrutinib es del 97,5 %, principalmente unido a la albúmina sérica humana, y el cociente sangre/plasma es de 0,786.

Metabolismo

Rilzabrutinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP3A.

Eliminación/Excreción

Rilzabrutinib se elimina rápidamente del plasma, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 3 a 4 horas.

Tras la administración de una dosis única de rilzabrutinib marcado con ^{14}C , la radioactividad se excretó predominantemente en las heces (~86 %) y, en menor medida, en la orina (~5 %) y la bilis (~6 %). Aproximadamente el 0,03 % de rilzabrutinib se excreta sin cambios por la orina.

Poblaciones especiales

Según el análisis FC poblacional, el sexo, el peso corporal (intervalo de 36-140 kg), la raza/etnia y la edad (intervalo de 12-80 años) no tuvieron ningún efecto significativo sobre la FC de rilzabrutinib. La FC de rilzabrutinib en las poblaciones china y japonesa es similar a la de la población caucásica.

Insuficiencia hepática

La exposición a rilzabrutinib aumentó aproximadamente 1,5 veces en la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y aproximadamente 4,5 veces en la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado el uso de rilzabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (60-90 ml/min) o moderada (30-60 ml/min) participaron en ensayos clínicos con rilzabrutinib. El análisis farmacocinético poblacional sugiere que la insuficiencia renal leve o moderada no afecta a la exposición a rilzabrutinib.

Inhibición de transportadores

Rilzabrutinib demostró *in vitro* ser un sustrato de la gp-P y, en menor medida, potencialmente un sustrato de BCRP. Rilzabrutinib no fue un sustrato para OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ni BSEP. Rilzabrutinib mostró *in vitro* potencial para inhibir la gp-P, OATP1B1,

OATP1B3 y BSEP. Sin embargo, las simulaciones de PBPK sugieren que rilzabrutinib no tiene ningún efecto relevante sobre el sustrato de gp-P, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 (ver sección 4.5).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Exposición plasmática y ocupación de BTK

Rilzabrutinib tiene una corta duración de la exposición sistémica con una larga duración de la acción sobre la diana debido a su lenta disociación de la BTK. A dosis terapéuticas en participantes sanos, se observó una ocupación duradera de la BTK en células mononucleares de sangre periférica durante un periodo de 24 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

En el estudio toxicológico de dosis repetidas de 6 meses en ratas, se identificaron como órganos diana el esófago (hemorragia), el duodeno (hemorragia), el estómago (hemorragia), el cerebro (inflamación; inflamación neutrofílica), el útero (distendido, piometra), el cérvix (útero distendido), la vagina (útero distendido) y los ovarios (útero distendido). El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 150 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 4,5 veces) para los machos y de 50 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 3,7 veces) para las hembras. No se observaron cambios relacionados con rilzabrutinib, a excepción del cerebro, al final del periodo de recuperación de 4 semanas. No se observaron indicios de neurodegeneración o alteración celular en el cerebro.

En un estudio de dosis repetidas de 9 meses en perros, se identificaron el estómago (aumento de linfocitos intraepiteliales con atrofia de la mucosa) y el hígado (pigmento de células de Kupffer, hipertrofia celular de Kupffer y aumento de ALT y AST) como órganos diana. El NOAEL de este estudio se consideró de 30 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 0,4 a 0,5 veces). Al final del periodo de recuperación de 4 semanas, con la excepción del pigmento de las células de Kupffer, los hallazgos hepáticos y gástricos se habían revertido.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

Rilzabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad inversa bacteriana (Ames) *in vitro*, no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos *in vitro*, ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea en ratas *in vivo*.

Rilzabrutinib no fue carcinogénico en un estudio con ratones transgénicos de 6 meses de duración. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se observaron adenomas y carcinomas de tiroides relacionados con rilzabrutinib en ratas macho a 100 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 2,4 veces). La dosis no carcinogénica se consideró de 30 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 0,64 veces) para los machos y de 5 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 0,13 veces) para las hembras. El análisis transcriptómico sugiere que los tumores tiroideos en ratas derivan de la perturbación mediada por rilzabrutinib en el mantenimiento de la hormona tiroidea. Como se descubrió que este efecto no genotóxico es específico para ratas con un mecanismo que no se considera relevante para humanos, por lo tanto, el potencial de tumores tiroideos en humanos se considera bajo. En este estudio, se observó eritrocitosis como hallazgo no neoplásico en los ganglios linfáticos mesentéricos.

Toxicidad para el desarrollo y la reproducción

En el estudio combinado de fertilidad en ratas macho y hembra, no se observaron efectos relacionados con rilzabrutinib para ningún parámetro reproductivo. El NOAEL para fertilidad, rendimiento reproductivo y desarrollo embrionario temprano se consideró de 300 mg/kg/día (DEH 48 mg/kg/día), la dosis más alta evaluada.

En estudios definitivos de toxicidad embriofetal en ratas y conejos, no se observaron desarrollos fetales ni malformaciones externas, viscerales o esqueléticas fetales relacionados con rilzabrutinib. Los NOAEL de desarrollo embriofetal fueron de 300 y 100 mg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente, que fueron las dosis más altas evaluadas. Los cocientes de exposición (ABC) en el NOAEL embriofetal en comparación con la exposición clínica humana a 400 mg 2 veces al día fueron de 11,1 y 4,5 veces, en ratas y conejos, respectivamente. Se observaron variaciones esqueléticas de relevancia desconocida en los mismos niveles de dosis más altos. Las variaciones consistieron en un cambio en el número de vértebras torácicas y lumbares (ratas y conejos) y un aumento en la incidencia de pares de costillas supernumerarias (ratas). No se observaron tales variaciones a 150 y 30 mg/kg/día (11,9 y 0,24 veces la exposición clínica a 400 mg dos veces al día, respectivamente) en ratas y conejos. En un estudio exploratorio de búsqueda del intervalo embriofetal en ratas, se observó un aumento de la pérdida posterior a la implantación y una incidencia de resorción temprana, así como una disminución del peso fetal a 500 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 21,8 veces). Se observaron cambios fetales externos, viscerales y esqueléticos con 500 mg/kg/día. No se observaron malformaciones a ≤ 150 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 10 veces). En un estudio exploratorio de búsqueda del rango embriofetal en conejos, se observó un ligero aumento en la incidencia de resorción temprana a 150 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 5,6 veces). Se observaron cambios viscerales fetales con 150 mg/kg/día (margen de exposición ABC de 5,6 veces).

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre/posnatal que investiga los efectos de rilzabrutinib administrado por vía oral, la toxicidad sistémica materna (F0) NOAEL se consideró de 50 mg/kg/día (DEH 8,1 mg/kg/día). El NOAEL para la toxicidad neonatal/del desarrollo F1 se consideró de 150 mg/kg/día (DEH 24,2 mg/kg/día) y los NOAEL para la toxicidad del sistema parental F1, la toxicidad reproductiva F1 y la toxicidad embrionaria F2 se consideraron de 300 mg/kg/día (DEH 48 mg/kg/día).

Otros estudios de toxicidad

Rilzabrutinib no mostró ningún potencial de fototoxicidad en la prueba de fototoxicidad de captación de rojo neutro 3T3 *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460(i))
Crospovidona (Tipo A) (E 1202)
Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento de película

Alcohol polivinílico (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Dióxido de titanio (E 171)
Talco (E 553b)
Amarillo anaranjado S (E 110)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial para su conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio blanco opaco de cloruro de polivinilo (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)- en un estuche de cartón con símbolos de sol/luna que contiene 28 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envase:

Tamaños de envase de 28 comprimidos recubiertos con película.

Cada envase contiene:

- 28 comprimidos recubiertos con película
- 56 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 28)
- 196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. No se requieren precauciones especiales para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES CON RESPECTO AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requisitos para la presentación de PSURs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo de medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá presentar el primer PSUR de este producto en un plazo de 6 meses tras la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias que se detallan en el PGR acordado que se presenta en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Siempre que se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de la nueva información recibida que pueda dar lugar a un cambio significativo en el perfil de riesgo/beneficio o como resultado de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medidas adicionales de minimización de riesgos

El TAC deberá garantizar que en cada estado miembro donde se comercialice WAYRILZ, todos los pacientes que se prevea que utilicen WAYRILZ tengan acceso a/se les proporcione el siguiente material informativo:

- Tarjeta de información para el paciente (incluida en cada envase, junto con el prospecto)

1. Material educativo para el paciente:

1.1 Tarjeta del paciente:

La tarjeta del paciente está alineada con el etiquetado del producto e incluye los siguientes elementos clave:

- Rilzabrutinib no debe ser utilizado por mujeres embarazadas.
- La descripción de cómo reducir el riesgo potencial de exposición durante el embarazo se basa en lo siguiente:
 - o Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con rilzabrutinib.
 - o Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento con rilzabrutinib y hasta al menos 1 mes después de la última dosis.
 - o Rilzabrutinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal o su pareja masculina debe utilizar un método de barrera.
 - o Si se produce un embarazo durante el tratamiento con rilzabrutinib, contacte con el médico que le esté tratando inmediatamente.
- Datos de contacto del médico prescriptor de rilzabrutinib.
- Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que consulten con su profesional sanitario sobre la anticoncepción mientras toman rilzabrutinib.
- Instruir al paciente para que consulte el prospecto para obtener información adicional sobre la seguridad de rilzabrutinib.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (con Blue Box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

WAYRILZ 400 mg comprimidos recubiertos con película
rilzabrutinib

2. DECLARACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de rilzabrutinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene Amarillo anaranjado S (E 110).
Ver prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
196 comprimidos recubiertos con película

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuveweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1974/001 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/25/1974/002 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/25/1974/003 196 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE APARECERÁ EN EL ENVASE INMEDIATO**ENVASE EXTERIOR (sin Blue Box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

WAYRILZ 400 mg comprimidos recubiertos con película
rilzabrutinib

2. DECLARACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de rilzabrutinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene Amarillo anaranjado S (E 110).
Ver prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

1. Presionar y mantener aquí
2. Extraer el blíster

Instrucciones de apertura:

[Imagen para instrucciones de apertura]

Presionar y mantener pulsado el botón (1) mientras se extrae el blíster (2).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**ETIQUETA INTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

WAYRILZ 400 mg comprimidos recubiertos con película
rilzabrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Tomar un comprimido por vía oral dos veces al día

Día

Lu

Ma

Mi

Ju

Vi

Sa

Do

Símbolo de sol/luna

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Tarjeta paciente

Información de seguridad importante para mujeres que toman WAYRILZ (rilzabrutinib)

Nombre del médico tratante: _____

Número de teléfono del médico tratante: _____

Embarazo

- Este medicamento no se debe utilizar durante el embarazo. Si se queda embarazada durante el tratamiento con rilzabrutinib, consulte a su médico inmediatamente.
- Se debe realizar una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar este medicamento.
- Consulte con su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé.

Anticoncepción

- Se desconoce si rilzabrutinib interfiere con la eficacia de los anticonceptivos hormonales.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un mes después de recibir este medicamento para evitar quedarse embarazada mientras está siendo tratada con este medicamento.
- Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal.

*Para información adicional sobre la seguridad de rilzabrutinib, consulte el
prospecto*

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

WAYRILZ 400 mg comprimidos recubiertos con película rilzabrutinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es WAYRILZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar WAYRILZ
3. Cómo tomar WAYRILZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de WAYRILZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es WAYRILZ y para qué se utiliza

WAYRILZ contiene el principio activo rilzabrutinib. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton.

WAYRILZ se utiliza para tratar a adultos con trombocitopenia inmune (TPI) cuando los tratamientos previos para la TPI no han funcionado lo suficientemente bien o en caso de intolerancia. La TPI es una enfermedad autoinmune en la que el propio sistema inmunitario del organismo ataca y destruye las plaquetas de la sangre, causa fatiga y aumenta el riesgo de sangrado. Las plaquetas son necesarias para ayudar a crear coágulos y detener el sangrado.

El principio activo de Wayrilz, rilzabrutinib, funciona bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del organismo que desempeña un papel en el sistema inmunitario (las defensas del organismo). Bloqueando esta proteína, Wayrilz puede disminuir la destrucción de plaquetas en la sangre y ayudar a aumentar el número de las plaquetas sanas del organismo. Esto ayuda a reducir el riesgo de hemorragia.

2. Qué necesita saber antes de tomar WAYRILZ

No tome WAYRILZ

- si es alérgico a rilzabrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico si:

- Tiene una infección o padece infecciones a menudo.
- Si tiene problemas de hígado, informe a su médico.
- Tiene una condición en el corazón conocida como síndrome de QT corto congénito o antecedentes familiares de dicho síndrome, ya que tomar rilzabrutinib podría empeorar esta condición.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años. Se desconocen la seguridad y eficacia de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y WAYRILZ

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente si toma alguno de los siguientes, pero sin limitarse a ellos. Esto se debe a que rilzabrutinib puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona rilzabrutinib.

- Medicamentos que pueden aumentar la concentración de rilzabrutinib en la sangre y, por tanto, pueden aumentar los efectos secundarios
 - o Ritonavir, itraconazol y fluconazol (utilizados para tratar infecciones virales y fúngicas)
 - o Claritromicina y eritromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas)
 - o Verapamilo y diltiazem (utilizados para tratar la presión arterial alta)
- Medicamentos que pueden reducir la concentración de rilzabrutinib en la sangre y, por tanto, pueden reducir su eficacia
 - o Rifampicina (utilizada para tratar infecciones bacterianas)
 - o Carbamazepina y fenitoína (que son anticonvulsivos y estabilizadores del estado de ánimo)
 - o Inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol y pantoprazol (utilizados para tratar el reflujo ácido o la acidez estomacal)
 - Si se requiere tratamiento con un agente reductor de ácido gástrico, considere usar famotidina y antiácidos (utilizados para tratar el reflujo ácido). Tome rilzabrutinib al menos 2 horas antes de tomar estos medicamentos.
- Medicamentos cuya concentración podría ser aumentada por rilzabrutinib y, por tanto, pueden aumentar sus efectos secundarios. Se debe tener precaución cuando estos medicamentos se toman con rilzabrutinib.
 - o Midazolam (utilizado para tratar convulsiones o epilepsia)
 - o Ciclosporina y tacrólimus (utilizados para reducir reacciones inmunes y prevenir el rechazo de órganos)
 - o Digoxina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anormales o trastornos)
- Medicamentos que pueden ser menos eficaces cuando se toman con rilzabrutinib
 - o Anticonceptivos hormonales. Se desconoce si rilzabrutinib interfiere con la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se deben considerar formas alternativas o adicionales de anticoncepción.

WAYRILZ con alimentos

No tome este medicamento con pomelo, carambola y productos que contengan estas frutas, y naranjas de Sevilla (naranjas amargas). Esto se debe a que pueden aumentar la cantidad de este medicamento en la sangre.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información sobre la seguridad de este medicamento en humanos durante el embarazo. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar este medicamento. Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedarse embarazada.

Se recomienda evitar el uso de este medicamento durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con rilzabrutinib, contacte inmediatamente con su médico tratante.

Se desconoce si rilzabrutinib interfiere con la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un mes después de recibir este medicamento para evitar quedarse embarazadas mientras están siendo tratadas con este medicamento. Por favor, informe a su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Si está en periodo de lactancia o tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento, por lo que usted y su médico deben decidir si debe dar el pecho o si se le administrará este medicamento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de este medicamento para la madre.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado después de tomar este medicamento, debe evitar conducir o utilizar máquinas.

WAYRILZ contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

WAYRILZ contiene amarillo anaranjado S (E110)

El amarillo anaranjado S es un agente colorante que puede causar reacciones alérgicas.

3. Cómo tomar WAYRILZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día (un comprimido de 400 mg dos veces al día).

No cambie su dosis ni deje de tomar este medicamento a menos que su médico o farmacéutico se lo indique.

Toma de este medicamento

- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos. Si experimenta diarrea, náuseas o dolor en la zona del estómago (abdominal) durante el tratamiento, tomarlo con alimentos puede reducir estos efectos secundarios.
- Tome los comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. No corte, triture ni mastique los comprimidos.

Si toma más WAYRILZ del que debe

Si toma más de lo que debería, consulte a un médico o farmacéutico. Puede experimentar posibles efectos adversos (ver sección 4).

Si olvidó tomar WAYRILZ

- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde el mismo día y vuelva a la pauta habitual al día siguiente.
- La dosis olvidada y la siguiente dosis programada habitual deben tomarse con más de 2 horas de diferencia.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si no está seguro, hable con su médico, farmacéutico o enfermero sobre cuándo tomar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con WAYRILZ

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos secundarios graves

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves:

- COVID-19. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, tos, dificultad para respirar, dolor de garganta o pérdida reciente del gusto o del olfato.
- Infección de los pulmones (neumonía). Los síntomas incluyen sensación de falta de aire, dolor en el pecho y tos con expectoración de mucosidad de color anormal.

Otros efectos secundarios

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Heces blandas frecuentes (diarrea)
- Infecciones de nariz y garganta (nasofaringitis,)
- Sensación de malestar en el estómago (náuseas)
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago (abdominal)
- COVID-19
- Dolor en las articulaciones (artralgia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección en los pulmones (neumonía)
- Sensación de mareo
- Vómitos
- Indigestión (dispepsia)
- Tos
- Erupción cutánea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede notificarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar WAYRILZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el pastillero después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de WAYRILZ

- El principio activo es rilzabrutinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de rilzabrutinib.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E 460(i)), crospovidona (tipo A) (E 1202), estearil fumarato de sodio.
 - Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico (E 1203), macrogol (E 1521), dióxido de titanio (E 171), talco (E 553b), amarillo anaranjado S (E 110) (ver sección 2 WAYRILZ contiene amarillo anaranjado S (E 110)).

Aspecto del producto y contenido del envase

WAYRILZ es un comprimido recubierto con película de color naranja, con forma de cápsula de 16,6 x 8,1 mm, marcado con “P” en una cara y “400” en la otra.

WAYRILZ se suministra en un blíster que contiene 28 comprimidos recubiertos con película en un estuche de cartón. En cada blíster hay símbolos de sol/luna para ayudarle a tomar su dosis en el momento adecuado: el sol para la dosis de la mañana y la luna para la dosis de la noche. Tanto las ampollas del sol como las de la luna contienen el mismo medicamento.

Cada caja contiene 28 comprimidos recubiertos con película en 1 blíster, 56 comprimidos recubiertos con película en 2 blíster o 196 comprimidos recubiertos con película en 7 blíster.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sanofi Belgium

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este prospecto se revisó por última vez en

Otras fuentes de información

La información detallada sobre este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>