

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

WAYRILZ 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de rilzabrutinib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 0,8 mg de Amarelo-sol FCF (E 110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido laranja, em forma de cápsula de 16,6 × 8,1 mm, gravado com "P" numa face e "400" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

WAYRILZ está indicado para o tratamento de trombocitopenia imune (PTI) em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas.

Posologia

A dose recomendada de rilzabrutinib é de 400 mg duas vezes por dia.

Utilização com inibidores ou indutores do CYP3A e agentes redutores da acidez gástrica

A utilização recomendada com inibidores ou indutores da enzima do citocromo P450 3A (CYP3A) e agentes redutores da acidez gástrica é apresentada na Tabela 1 (ver secção 4.5).

Tabela 1: Utilização com inibidores ou indutores do CYP3A e agentes redutores da acidez gástrica

	Medicamento coadministrado	Utilização recomendada
Inibidores do CYP3A	Inibidor forte e moderado do CYP3A	Evitar a coadministração de rilzabrutinib com inibidores moderados ou fortes do CYP3A. Se estes inibidores forem utilizados a curto prazo (como anti-infecciosos até sete dias), interromper rilzabrutinib.
		Evitar a coadministração de toranja, carambola e produtos que contenham estes frutos, e laranjas de Sevilha com rilzabrutinib, uma vez que são inibidores moderados ou fortes do CYP3A.
	Inibidor fraco do CYP3A	Sem ajuste posológico.
Indutores do CYP3A	Indutor forte e moderado do CYP3A	Evitar a coadministração de rilzabrutinib com indutores moderados ou fortes do CYP3A.
	Indutor fraco do CYP3A	Sem ajuste posológico.
Agentes redutores da acidez gástrica	Inibidores da bomba de prótons (IBPs)	Evitar a coadministração de rilzabrutinib com IBPs.
	Antagonistas dos recetores H2 ou antiácidos	Se for necessário tratamento com um agente redutor da acidez gástrica, considerar utilizar um antagonista dos recetores H2 (ARH2) ou antiácido. Tomar rilzabrutinib pelo menos 2 horas antes de tomar o ARH2 ou antiácido.

Dose esquecida

Se uma dose de rilzabrutinib for esquecida, os doentes devem tomar a dose esquecida assim que possível no mesmo dia e voltar ao horário normal no dia seguinte. A dose esquecida e a dose seguinte têm de ser tomadas com mais de 2 horas de intervalo. Não devem ser tomados comprimidos adicionais para compensar a dose esquecida.

Descontinuação

O tratamento com rilzabrutinib deve ser descontinuado após 12 semanas de tratamento se a contagem de plaquetas não tiver aumentado para um nível suficiente para evitar hemorragia clinicamente importante.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Rilzabrutinib não foi estudado em ensaios clínicos em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). Rilzabrutinib não foi estudado em ensaios clínicos em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh), rilzabrutinib não deve ser administrado (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de rilzabrutinib em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com PTI não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Rilzabrutinib é para administração oral.

Os comprimidos podem ser tomados aproximadamente à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Em doentes que apresentem sintomas gastrointestinais, tomar rilzabrutinib com alimentos pode melhorar a tolerabilidade. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com água. Os comprimidos não devem ser divididos, esmagados ou mastigados, de modo a garantir que a dose completa é administrada corretamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções graves

Foram notificadas infeções graves (incluindo bacterianas, virais ou fúngicas) durante os estudos clínicos (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção e tratados adequadamente.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz durante o tratamento com rilzabrutinib (ver secção 4.6). O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh), rilzabrutinib não deve ser administrado (ver secção 5.2). A bilirrubina e as transaminases devem ser avaliadas no início do tratamento e conforme clinicamente indicado durante o tratamento com rilzabrutinib. Em doentes que desenvolvam alterações nos testes da função hepática após rilzabrutinib, deve continuar-se a monitorizar as alterações nos testes da função hepática, bem como os sinais e sintomas clínicos, conforme clinicamente indicado.

Encurtamento do intervalo QT

Nos ensaios clínicos com doentes com PTI, não houve alterações clinicamente significativas no intervalo QTc. Num estudo QT completo, rilzabrutinib produziu um encurtamento no intervalo QTc (ver secção 5.1). Embora o mecanismo subjacente e a relevância para a segurança deste resultado não sejam conhecidos, os médicos devem ter precaução ao prescrever rilzabrutinib a doentes com risco de encurtamento adicional da duração do QTc (por exemplo, Síndrome do QT Curto Congénito ou doentes com história familiar desta síndrome).

Excipientes

Amarelo-sol FCF

Este medicamento contém o agente corante do grupo azo amarelo-sol FCF (E 110), que pode causar reações alérgicas.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O rilzabrutinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A.

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de rilzabrutinib

A coadministração de rilzabrutinib com um inibidor moderado ou forte do CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de rilzabrutinib. O aumento das concentrações de rilzabrutinib pode aumentar o risco de reações adversas ao rilzabrutinib.

Inibidores do CYP3A

A coadministração com um inibidor forte do CYP3A (ritonavir) aumentou a $C_{\text{máx}}$ de rilzabrutinib em aproximadamente 5 vezes e a AUC em 8 vezes em indivíduos saudáveis.

Evitar a coadministração de inibidores moderados ou fortes do CYP3A (por exemplo, ritonavir, claritromicina, itraconazol, eritromicina, fluconazol, verapamilo, diltiazem) com rilzabrutinib. Se estes inibidores forem utilizados a curto prazo (como anti-infecciosos durante sete dias ou menos), interromper o rilzabrutinib (ver secção 4.2).

Evitar a coadministração de toranja, carambola e produtos que contenham estes frutos, e laranjas de Sevilha com rilzabrutinib, uma vez que estes são inibidores moderados ou fortes do CYP3A.

Inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

Após a coadministração de rilzabrutinib com um inibidor forte da P-gp (quinidina), observou-se um aumento modesto na exposição ao rilzabrutinib, considerado não clinicamente significativo, de 12,7% para a AUC, em relação ao rilzabrutinib isolado.

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de rilzabrutinib

A coadministração de rilzabrutinib com indutores moderados ou fortes do CYP3A diminui as concentrações plasmáticas de rilzabrutinib. A coadministração com um IBP diminui as concentrações plasmáticas de rilzabrutinib. A diminuição das concentrações plasmáticas de rilzabrutinib pode reduzir a eficácia do rilzabrutinib.

Indutores do CYP3A

A coadministração com um indutor forte do CYP3A (rifampicina) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de rilzabrutinib em cerca de 80% em indivíduos saudáveis.

Evitar a coadministração de rilzabrutinib com indutores moderados ou fortes do CYP3A (por exemplo, carbamazepina, rifampicina, fenitoína) (ver secção 4.2).

Agentes redutores da acidez gástrica

A solubilidade do rilzabrutinib diminui com o aumento do pH. A coadministração com um IBP (esomeprazol) diminuiu a AUC de rilzabrutinib em 51% em indivíduos saudáveis. A coadministração de rilzabrutinib com um ARH2 (famotidina) reduziu a AUC de rilzabrutinib em aproximadamente 36% e não se observou alteração significativa na exposição ao rilzabrutinib se o rilzabrutinib fosse administrado pelo menos 2 horas antes da famotidina.

Evitar a coadministração de rilzabrutinib com IBPs. Se for necessário tratamento com um agente redutor da acidez gástrica, considerar a utilização de um ARH2. Rilzabrutinib deve ser administrado pelo menos 2 horas antes de tomar um ARH2 (ver secção 4.2). O efeito da elevação do pH gástrico com antiácidos na farmacocinética do rilzabrutinib não foi estudado e pode ser semelhante ao observado com a famotidina (ARH2). Portanto, recomenda-se tomar rilzabrutinib pelo menos 2 horas antes de tomar o antiácido.

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo rilzabrutinib

Substratos do CYP3A

O rilzabrutinib é um inibidor e indutor *in vitro* da enzima CYP3A4. A coadministração de uma dose única de 400 mg de rilzabrutinib com um substrato do CYP3A (midazolam) aumentou a exposição ao substrato em 1,7 vezes em indivíduos saudáveis. Quando o midazolam foi administrado 2 horas após a dose de rilzabrutinib, houve um aumento na exposição ao midazolam de aproximadamente 2,2 vezes. O efeito de um regime de doses múltiplas de rilzabrutinib na atividade do CYP3A4 não foi avaliado em ensaios clínicos. Deve-se ter precaução ao coadministrar rilzabrutinib com substratos do CYP3A com margem terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina).

Substratos dos transportadores

O rilzabrutinib demonstrou potencial para inibir os transportadores P-gp, BCRP e OATP1B3 *in vitro*. Existe um possível risco de interações medicamentosas, portanto, deve-se ter precaução ao coadministrar rilzabrutinib com substratos sensíveis à P-gp, BCRP ou OATP1B3 com margem terapêutica estreita (por exemplo, digoxina, ciclosporina, tacrolimus) (ver secção 5.2).

Contracetivos hormonais

O efeito de rilzabrutinib nas concentrações plasmáticas de contracetivos hormonais é desconhecido. Assim, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo alternativo não hormonal ou adicional altamente eficaz durante o tratamento e pelo menos durante 1 mês após a descontinuação de rilzabrutinib (ver secção 4.6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos altamente eficazes durante o tratamento com rilzabrutinib e durante 1 mês após a interrupção do tratamento (ver secção 4.5 relativamente à potencial interação com contracetivos hormonais). O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento.

Gravidez

Rilzabrutinib não deve ser utilizado durante a gravidez, nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos. Com base nos estudos não clínicos disponíveis em animais, pode haver um risco para o feto (ver secção 5.3). Não existem dados disponíveis sobre a utilização de rilzabrutinib em mulheres grávidas.

Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a presença de rilzabrutinib ou dos seus metabolitos no leite humano, os efeitos na produção de leite ou no lactente amamentado. Não é possível tirar conclusões sobre se o rilzabrutinib é seguro para utilização durante a amamentação. O rilzabrutinib só deve ser utilizado durante a amamentação se os potenciais benefícios para a mãe superarem os potenciais riscos, incluindo os riscos para a criança amamentada.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do rilzabrutinib na fertilidade humana. Os efeitos do rilzabrutinib na fertilidade masculina e feminina foram estudados em ratos com doses até 300 mg/kg/dia [Dose Equivalente em Humanos (DEH) 48 mg/kg/dia]. Os estudos em animais não indicam qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rilzabrutinib pode ter uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas tonturas ligeiras em alguns doentes a tomar rilzabrutinib, o que deve ser considerado ao avaliar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram diarreia (34,5%), náuseas (25,4%), cefaleia (18,3%), dor abdominal (15,8%), COVID-19 (15,5%), nasofaringite (11,6%), e artralgia (11,3%). As reações adversas mais frequentes que resultaram na descontinuação do rilzabrutinib, que ocorreram em 2 doentes cada (0,7%), foram diarreia, náuseas, cefaleia e pneumonia.

Lista tabelada de reações adversas

Salvo indicação em contrário, as seguintes frequências de reações adversas baseiam-se nos 284 doentes com PTI expostos a rilzabrutinib nos ensaios clínicos de fase 1/2 e fase 3 (ver secção 5.1). A duração mediana da exposição foi de 6,6 meses (intervalo: <1 mês a 70,8 meses).

As reações adversas são organizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) primárias para cada termo preferencial MedDRA. As reações adversas são classificadas por frequência dentro de cada CSO e apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Lista tabelada das reações adversas medicamentosas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência (Todos os graus)
Infecções e infestações	COVID-19	Muito frequentes
	Nasofaringite	Muito frequentes
	Pneumonia*	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequentes

Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes
	Dor abdominal	Muito frequentes
	Vômitos	Frequentes
	Dispepsia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequentes

*Devido a aspergilose em 2 casos

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Entre os doentes expostos ao rilzabrutinib, as reações adversas de infecção mais frequentes foram COVID-19 (15,5%) e nasofaringite (11,6%). A maioria das infecções foi de Grau 1 ou 2 e resolveram-se dentro de 8 dias. Para aqueles que apresentaram uma reação adversa de infecção, o tempo mediano até ao início foi de 2,9 meses (intervalo: 1 dia; 41,7 meses). No período em dupla ocultação do Estudo LUNA-3, ocorreram infecções de Grau 2 ou superior em 17,3% e 14,5% no grupo rilzabrutinib e no grupo placebo, respetivamente. Ocorreram infecções de Grau 3 ou superior em 3,8% no grupo rilzabrutinib e em nenhum no grupo placebo. No período em dupla ocultação do Estudo LUNA-3, ocorreram reações adversas graves de infecção de grau 3 ou superior em 2 (1,5%) doentes no grupo de rilzabrutinib, incluindo um caso fatal de pneumonia devido a aspergilose e COVID-19, e nenhum no grupo placebo.

Doenças gastrointestinais

Entre os doentes expostos ao rilzabrutinib, as reações adversas gastrointestinais mais frequentes foram diarreia (34,5%), náuseas (25,4%) e dor abdominal (15,8%). A maioria das reações gastrointestinais foi de Grau 1 e resolveram-se com uma duração mediana de 19 dias para náuseas, 12 dias para dor abdominal e aproximadamente 7 dias para diarreia. Para aqueles que apresentaram uma reação adversa gastrointestinal, o tempo mediano até ao início dos distúrbios gastrointestinais foi de 4 dias (intervalo: 1 dia; 12,7 meses).

Erupção cutânea

Entre os doentes expostos ao rilzabrutinib, as erupções cutâneas (incluindo erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, eritema, eritema nodoso, urticária) foram todas não graves. Todas foram de Grau 1 ou 2. Para aqueles que apresentaram uma reação adversa de erupção cutânea, o tempo mediano até ao início foi de 3,4 meses (intervalo: 6 dias; 57,7 meses).

Outras populações especiais

Idosos

Entre os doentes expostos ao rilzabrutinib (n=284), 51 (17,9%) doentes tinham 65 anos de idade ou mais. Nestes doentes idosos, 2 (3,9%) doentes apresentaram reações adversas graves de pneumonia. Em doentes com 65 anos de idade ou menos, 3 (1,3%) doentes tiveram reações adversas graves de pneumonia e COVID-19.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com rilzabrutinib. Em caso de sobredosagem, monitorizar atentamente o doente quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e instituir tratamento sintomático apropriado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**, código ATC: **ainda não atribuído**

Mecanismo de ação

A tirosina cinase de Bruton (BTK) é uma molécula de sinalização intracelular das células B e do sistema imunitário inato. Nas células B, a sinalização da BTK resulta na sobrevivência, proliferação e maturação das células B. Nas células do sistema imunitário inato, a BTK participa em vias inflamatórias que incluem a sinalização do recetor *toll-like*, a sinalização do recetor Fc gama e a ativação do inflamassoma NLRP3.

O rilzabrutinib é um inibidor seletivo, covalente, reversível da BTK, com um tempo de permanência adaptado à BTK para reduzir os efeitos fora do alvo. Na PTI, o rilzabrutinib medeia o seu efeito terapêutico através de múltiplas modulações imunitárias, inibindo a ativação das células B, interrompendo a fagocitose mediada por FcγR e potencialmente melhorando a inflamação crónica associada à PTI.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia Cardíaca

No “Estudo de QT completo”, a coadministração de 400 mg de rilzabrutinib e do inibidor do CYP3A (ritonavir) resultou numa exposição plasmática 8 vezes superior à do rilzabrutinib isolado. Nestas condições, não houve prolongamento do intervalo QTc médio para qualquer efeito clinicamente relevante. Neste mesmo estudo, foi observado um encurtamento do intervalo QTc dependente da concentração com um encurtamento máximo de -10,2 ms (IC 90%: -12,24; -8,16) após a dose supratrapêutica (combinação de rilzabrutinib e ritonavir 100 mg)]. O encurtamento foi menor [-7,3 ms (IC 90%: -9,33; -5,19)] com a dose de rilzabrutinib 400 mg duas vezes por dia.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do rilzabrutinib em doentes adultos com trombocitopenia imune (PTI) primária persistente ou crónica foi avaliada num estudo de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação (DO), controlado por placebo, de grupos paralelos, consistindo em 24 semanas de tratamento em ocultação, seguido por um período aberto (PA) de 28 semanas e um período de extensão a longo prazo (ELP), durante os quais todos os doentes receberam rilzabrutinib (Estudo LUNA 3). Os doentes incluídos neste estudo não tiveram uma resposta sustentada à imunoglobulina intravenosa (IVIg/anti-D) ou corticosteroide (CS), ou tiveram uma intolerância documentada ou resposta insuficiente a qualquer curso apropriado de terapêutica padrão para a PTI.

Os doentes foram aleatorizados 2:1 para rilzabrutinib ou placebo e a aleatorização foi estratificada em relação à esplenectomia prévia e à gravidade da trombocitopenia.

Foram permitidos medicamentos concomitantes para a PTI [CS orais e/ou agonista do recetor da trombopoietina (TPO-RA)] em doses estáveis, pelo menos 2 semanas antes do início do estudo e ao longo do período em DO. Foi permitida terapêutica de resgate.

Apenas os doentes que responderam durante as primeiras 12 semanas do período em DO puderam continuar o tratamento em DO até à Semana 24 antes de entrar no PA. Aqueles que não responderam puderam entrar no PA na Semana 13 ou descontinuar o estudo. Após completarem o PA, os doentes elegíveis puderam continuar no período ELP.

No estudo LUNA 3, 202 doentes foram aleatorizados e tratados, 133 para o grupo de rilzabrutinib e 69 para o grupo de placebo. No início do estudo, a idade mediana era de 47 anos (intervalo: 18 a 80 anos), 62,9% eram mulheres, 61,9% eram caucasianos e 31,7% asiáticos. Dos 202 doentes, 15,8% (rilzabrutinib) e 21,7% (placebo) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 4,5% (rilzabrutinib) e 4,3% (placebo) tinham 75 anos de idade ou mais.

No início do estudo, a maioria (92,6%) dos doentes tinha PTI crónica, com um tempo mediano desde o diagnóstico de PTI de 7,69 anos (intervalo: 0,3; 52,2 anos) e 27,7% tinham sido submetidos a esplenectomia. A contagem plaquetária mediana era de 15 300/ μ l, com quase metade (48%) inferior a 15 000/ μ l. Vinte e quatro (11,9%) doentes tinham apenas uma terapêutica prévia e 178 (88,1%) doentes tinham ≥ 2 terapêuticas prévias. O número mediano de terapêuticas prévias, incluindo esplenectomia, foi de 4 (intervalo: 1 a 15). As terapêuticas prévias para PTI variaram, sendo as mais comuns CS (95,5%), TPO-RAs (68,8%), IVIg ou imunoglobulinas anti-D (55,4%) e anticorpo monoclonal anti-CD20/rituximab (35,1%). Além disso, no início do estudo 65,8% dos doentes receberam tanto CS como TPO-RAs. As características basais foram geralmente semelhantes em ambos os grupos.

Durante o período em DO, a duração mediana da exposição foi de 98 dias (intervalo: 22 a 182) e 84 dias (intervalo: 17 a 173) para o grupo de rilzabrutinib e grupo de placebo, respetivamente. A duração cumulativa da exposição ao tratamento foi de 44,3 participantes-anos e 17,9 participantes-anos para o grupo de rilzabrutinib e grupo de placebo, respetivamente. Todos os doentes tratados com rilzabrutinib receberam 400 mg duas vezes por dia. Além disso, 39,8% dos doentes receberam rilzabrutinib sem CS ou TPO-RA, 25,6% receberam rilzabrutinib e CS, 18,8% receberam rilzabrutinib e TPO-RA e 15,8% receberam rilzabrutinib e CS e TPO-RA.

Durante as primeiras 12 semanas do período em DO, 85 (63,9%) doentes e 22 (31,9%) doentes no grupo de rilzabrutinib e no grupo de placebo, respetivamente, alcançaram resposta na contagem plaquetária ($\geq 50\ 000$ / μ l ou entre 30 000/ μ l e $< 50\ 000$ / μ l e duplicada em relação ao valor basal). Entre os doentes que responderam durante o período em DO, o tempo mediano até à resposta plaquetária foi de 15 dias e 50 dias para o grupo de rilzabrutinib e para o grupo de placebo, respetivamente. Aqueles que alcançaram resposta na contagem plaquetária até à semana 13 foram elegíveis para continuar o período em DO. Cinquenta e cinco (41,4%) e 55 (79,7%) doentes nos grupos de rilzabrutinib e placebo, respetivamente, descontinuaram o período em DO por não atingirem os critérios pré-definidos de resposta plaquetária e/ou devido a falta de resposta segundo o critério do investigador. Estes indivíduos foram considerados como insucesso de tratamento na análise do parâmetro de avaliação primário.

No estudo LUNA 3, o parâmetro de avaliação primário foi a resposta plaquetária durável. Uma resposta plaquetária durável foi definida como a obtenção de uma contagem plaquetária semanal $\geq 50\ 000$ / μ l durante, pelo menos, 8 das últimas 12 semanas do período em DO de 24 semanas na ausência de terapêutica de resgate. A proporção de doentes que alcançaram resposta durável foi significativamente maior no grupo de rilzabrutinib (23,3%) em comparação com o grupo de placebo (0%) durante o período em DO (ver Tabela 3 e Figura 1 para resultados do estudo). Uma percentagem numericamente superior de doentes que receberam rilzabrutinib com CS concomitante e/ou TPO-RA apresentou uma resposta plaquetária durável (27,5%) em comparação com aqueles que tomaram rilzabrutinib em monoterapia (17%).

Os parâmetros de avaliação secundários principais incluíram persistência da resposta plaquetária, início da resposta clínica, uso de terapêutica de resgate e resultados reportados pelos doentes relacionados com fadiga e hemorragia (ver Tabela 3 para resultados do estudo).

Tabela 3: Resultados do estudo LUNA 3 durante o período em DO de 24 semanas – população ITT adulta

Resultados do estudo	Estatística	Rilzabrutinib 400 mg duas vezes por dia (N=133)	Placebo (N=69)
Resposta plaquetária durável¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)
	IC 95%	16,12; 30,49	0,00; 0,00
	Diferença de risco (IC 95%) vs. placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	valor p < 0,0001		
Número de semanas com resposta plaquetária			
≥50 000/μl ou entre 30 000/μl e < 50 000/μl ²	Média LS ⁴ (EP)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Diferença média LS (EP) vs. placebo	6,46 (0,782)	
	IC 95%	4,923; 7,990	
	valor p < 0,0001		
≥ 30 000/μl ³	Média LS (EP)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Diferença média LS (EP) vs. placebo	6,31 (0,776)	
	IC 95%	4,787; 7,831	
	valor p < 0,0001		
Tempo até à primeira resposta plaquetária²	Número mediano de dias até à primeira resposta plaquetária (IC 95%)	36 (22; 44)	NR ⁵
	Hazard ratio (IC 95%) vs. placebo	3,10 (1,948; 4,934)	
	valor p < 0,0001		
Necessidade de terapêutica de resgate	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Número mediano de dias até à primeira utilização de terapêutica de resgate (IC 95%)	NR ⁵	56 (36; NR ⁵)
	Hazard ratio (IC 95%) vs. placebo	0,48 (0,309; 0,733)	
	valor p = 0,0007		
Alteração desde o início na pontuação da IBLS6 na semana 25	Média LS (EP)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Diferença média LS (EP) vs. placebo	-0,087 (0,0251)	
	IC 95%	-0,1358; -0,0373	
	valor p = 0,0006		

¹ Definida como a proporção de participantes capazes de alcançar contagens plaquetárias ≥ 50 000/μl durante ≥ dois terços de pelo menos 8 medições plaquetárias semanais programadas não omissas durante as últimas 12 semanas do período de tratamento em ocultação de 24 semanas na ausência de terapêutica de resgate, desde que pelo menos 2 medições plaquetárias semanais programadas não omissas sejam ≥ 50 000/μl durante as últimas 6 semanas do período de tratamento em ocultação de 24 semanas.

² Contagem plaquetária ≥ 50 000/μl ou entre 30 000 μl e <50 000/μl e pelo menos duplicada em relação ao valor basal na ausência de terapêutica de resgate.

³ Contagem plaquetária ≥ 30 000/μl e pelo menos duplicada em relação ao valor basal na ausência de terapêutica de resgate.

⁴ LS: Mínimos Quadrados (*Least Square*)

⁵ NR: Não alcançado (*Not Reached*)

⁶ A Escala Hemorrágica PTI (*ITP Bleeding Scale*, IBLS) é um questionário de avaliação da hemorragia, com pontuações que variam entre 0 a 2, sendo que pontuações mais elevadas indicam uma maior presença de hemorragia acentuada; média dos locais anatómicos.

Após o período em DO, 180 doentes entraram no PA (115 doentes do grupo de rilzabrutinib e 65 doentes do grupo de placebo no período em DO) com uma duração cumulativa de exposição ao tratamento de 75,6 participantes-anos. Destes 180 doentes, 115 doentes completaram o PA de 28 semanas.

No PA, 14/65 (21,5%) doentes do grupo do placebo alcançaram uma resposta durável após exposição a rilzabrutinib, e 10/84 (11,9%) doentes do grupo de rilzabrutinib alcançaram uma resposta durável apesar de não terem alcançado uma resposta durável durante o período em DO.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rilzabrutinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica na PTI (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A $C_{\text{máx}}$ média (%CV) e AUC_{24h} (%CV) no estado estacionário foram estimadas em 150 ng/ml (56%) e 1 540 ng.h/ml (57,5%), respetivamente, para a população com PTI. A acumulação, refletida pela alteração nas concentrações medianas máximas, foi de 1,3 vezes após a administração de 400 mg duas vezes por dia. O rilzabrutinib apresenta aumentos na exposição aproximadamente proporcionais à dose ao longo do intervalo posológico de 300 mg a 600 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta de rilzabrutinib foi de 4,73%. O tempo mediano para as concentrações plasmáticas máximas de rilzabrutinib ($T_{\text{máx}}$) foi de 0,5 a 2,5 horas.

Efeito dos alimentos

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na AUC ou $C_{\text{máx}}$ do rilzabrutinib após a administração de um único comprimido de 400 mg com uma refeição rica em gorduras e calorias em comparação com a administração em jejum. O $T_{\text{máx}}$ resultante foi atrasado em 1,5 horas.

Distribuição

O volume de distribuição na fase terminal (V_z) após administração intravenosa é de 149 L. A ligação *in vitro* do rilzabrutinib às proteínas plasmáticas é de 97,5%, principalmente ligado à albumina sérica humana, e a razão sangue-plasma é de 0,786.

Metabolismo

O rilzabrutinib é predominantemente metabolizado pelas enzimas CYP3A.

Eliminação/Excreção

O rilzabrutinib é rapidamente eliminado do plasma, com um $t_{1/2}$ de aproximadamente 3 a 4 horas. Após a administração de uma dose única de 400 mg de rilzabrutinib marcado com ¹⁴C, a radioatividade foi predominantemente excretada nas fezes (~86%) e em menor extensão na urina (~5%) e na bile (~6%). Aproximadamente 0,03% do rilzabrutinib é excretado inalterado na urina.

Populações especiais

Com base na análise FC populacional, o gênero, o peso corporal (intervalo 36-140 kg), a raça/etnia e a idade (intervalo 12-80 anos) não tiveram efeito significativo na FC do rilzabrutinib. A FC do rilzabrutinib nas populações chinesa e japonesa é semelhante à da população caucasiana.

Compromisso hepático

A exposição ao rilzabrutinib aumentou aproximadamente 1,5 vezes no compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) e aproximadamente 4,5 vezes no compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). O rilzabrutinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

Compromisso renal

Doentes com compromisso renal ligeiro (60-90 ml/min) ou moderado (30-60 ml/min) participaram em ensaios clínicos com rilzabrutinib. A análise farmacocinética populacional sugere que o compromisso renal ligeiro ou moderado não afeta a exposição ao rilzabrutinib.

Inibição dos Transportadores

O rilzabrutinib demonstrou *in vitro* ser um substrato da P-gp, e em menor extensão, potencialmente um substrato da BCRP. O rilzabrutinib não foi um substrato para OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. O rilzabrutinib demonstrou *in vitro* um potencial para inibir a P-gp, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP. No entanto, simulações PBPK sugerem que o rilzabrutinib não tem qualquer efeito relevante nos substratos P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 (ver secção 4.5).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Exposição plasmática e ocupação da BTK

O rilzabrutinib tem uma curta duração de exposição sistémica com uma longa duração de ação no alvo devido à sua dissociação lenta da BTK. Em doses terapêuticas em participantes saudáveis, foi observada ocupação durável de BTK em células mononucleares do sangue periférico durante um período de 24 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

No estudo de toxicologia de dose repetida de 6 meses em ratos, o esófago (hemorragia), duodeno (hemorragia), estômago (hemorragia), cérebro (inflamação; inflamação neutrofílica), útero (distendido, piometra), colo do útero (útero distendido), vagina (útero distendido) e ovários (útero distendido) foram identificados como órgãos-alvo. O nível de efeito adverso não observável (NOAEL) foi de 150 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 4,5 vezes) para machos e 50 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 3,7 vezes) para fêmeas. Não foram observadas alterações relacionadas com rilzabrutinib, com exceção do cérebro, no final do período de recuperação de 4 semanas. Não foi observada evidência de neurodegeneração ou alteração celular no cérebro.

Num estudo de dose repetida de 9 meses em cães, o estômago (aumento dos linfócitos intra-epiteliais com atrofia da mucosa) e o fígado (pigmento das células de Kupffer, hipertrofia das células de Kupffer e aumento da ALT e AST) foram identificados como órgãos-alvo. O NOAEL deste estudo foi considerado como sendo de 30 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 0,4 a 0,5 vezes). No final do período de recuperação de 4 semanas, com exceção do pigmento das células de Kupffer, as alterações hepáticas e gástricas tinham revertido.

Carcinogenicidade/genotoxicidade

O rilzabrutinib não foi mutagénico num ensaio de mutagenicidade reversa bacteriana (Ames) *in vitro*, não foi clastogénico num ensaio de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos periféricos humanos, nem foi clastogénico num ensaio *in vivo* de micronúcleos da medula óssea de ratos.

O rilzabrutinib não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, foram observados adenomas e carcinomas da tiroide relacionados com rilzabrutinib em ratos machos a 100 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 2,4 vezes). A dose não carcinogénica foi considerada como sendo de 30 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 0,64 vezes) para machos e 5 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 0,13 vezes) para fêmeas. A análise transcriptómica sugere que os tumores da tiroide em ratos derivam da perturbação mediada pelo rilzabrutinib na manutenção da hormona tiroideia. Como se descobriu que este efeito não genotóxico é específico para ratos, com um mecanismo não considerado relevante para humanos, o potencial para tumores da tiroide em humanos é considerado baixo. Neste estudo, a observação não neoplásica de eritrocitose foi registada nos gânglios linfáticos mesentéricos.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

No estudo combinado de fertilidade em ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos relacionados com rilzabrutinib em quaisquer parâmetros reprodutivos. O NOAEL para fertilidade, desempenho reprodutivo e desenvolvimento embrionário precoce foi considerado como sendo de 300 mg/kg/dia (DEH 48 mg/kg/dia), a dose mais elevada avaliada.

Em estudos definitivos de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos, não foram observadas malformações no desenvolvimento fetal e fetal externo, visceral ou esquelético relacionadas com o rilzabrutinib. Os NOAELs para o desenvolvimento embrio-fetal foram de 300 e 100 mg/kg/dia em ratos e coelhos, respetivamente, que foram as doses mais elevadas avaliadas. As razões de exposição (AUC) no NOAEL embrio-fetal em comparação com a exposição clínica humana a 400 mg duas vezes por dia foram de 11,1 e 4,5 vezes, em ratos e coelhos, respetivamente. Foram observadas alterações esqueléticas de relevância desconhecida nos mesmos níveis de dose mais elevados. As alterações consistiram numa alteração do número de vértebras torácicas e lombares (ratos e coelhos) e num aumento da incidência de pares de costelas supranumerárias (ratos). Não foram observadas tais alterações com 150 e 30 mg/kg/dia (resultando em 11,9 e 0,24 vezes a exposição clínica com 400 mg duas vezes por dia, respetivamente) em ratos e coelhos, respetivamente. Num estudo exploratório de determinação do intervalo embrio-fetal em ratos, foi observado um aumento da perda pós-implantação e da incidência de reabsorção precoce, e uma diminuição do peso fetal a 500 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 21,8 vezes). Foram observadas alterações fetais externas, viscerais e esqueléticas a 500 mg/kg/dia. Não foram registadas malformações a ≤ 150 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 10 vezes). Num estudo exploratório de determinação do intervalo embrio-fetal em coelhos, foi observado um ligeiro aumento na incidência de reabsorção precoce a 150 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 5,6 vezes). Foram observadas alterações viscerais fetais a 150 mg/kg/dia (margem de exposição AUC de 5,6 vezes).

Num estudo de toxicidade no desenvolvimento pré/pós-natal que investigou os efeitos do rilzabrutinib administrado por via oral, o NOAEL para toxicidade sistémica materna (F0) foi considerado como sendo de 50 mg/kg/dia (DEH 8,1 mg/kg/dia). O NOAEL para toxicidade neonatal/de desenvolvimento F1 foi considerado como sendo de 150 mg/kg/dia (DEH 24,2 mg/kg/dia) e os NOAELs para toxicidade sistémica parental F1, toxicidade reprodutiva F1 e toxicidade embrionária F2 foram considerados como sendo de 300 mg/kg/dia (DEH 48 mg/kg/dia).

Outros estudos de toxicidade

O rilzabrutinib não mostrou qualquer potencial fototóxico no teste de fototoxicidade *in vitro* de captação de vermelho neutro em 3T3.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460(i))

Crospovidona (Tipo A) (E 1202)

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E 1203)

Macrogol (E 1521)

Dióxido de titânio (E 171)

Talco (E 553b)

Amarelo-sol FCF (E 110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister de cloreto de polivinilo (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)-alumínio branca, opaca, numa carteira de cartão com símbolos de sol/lua com 28 comprimidos revestidos por película.

Apresentações:

Cada carteira blister contém 28 comprimidos revestidos por película.

Cada embalagem contém:

- 28 comprimidos revestidos por película
- 56 comprimidos revestidos por película (2 carteiras blister de 28)
- 196 comprimidos revestidos por película (7 carteiras blister de 28).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amesterdão

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1974/001

EU/1/25/1974/002

EU/1/25/1974/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O TAIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde WAYRILZ é comercializado, todos os doentes que se espera que utilizem WAYRILZ têm acesso a/ recebem o seguinte material educacional:

- Cartão do Doente (incluído em cada embalagem, juntamente com o folheto informativo)

1. Material educacional para o doente:

1.1 Cartão do Doente

O cartão do doente está alinhado com a rotulagem do produto e inclui os seguintes elementos-chave:

- Rilzabrutinib não deve ser utilizado por mulheres grávidas.
- Linguagem que descreve como reduzir o risco potencial de exposição durante a gravidez com base no seguinte:
 - Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento com rilzabrutinib.
 - As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz durante o tratamento com rilzabrutinib e até pelo menos 1 mês após a última dose.
 - Rilzabrutinib pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais. Por conseguinte, deve ser utilizado um método contraceutivo não hormonal ou o parceiro masculino deve utilizar um método de barreira.
 - Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com rilzabrutinib, contacte imediatamente o seu médico assistente.
- Dados de contacto do prescriptor de rilzabrutinib.
- As mulheres com potencial para engravidar devem ser instruídas a falar com o seu profissional de saúde sobre contraceção durante o tratamento com rilzabrutinib.
- Instruir o doente a consultar o FI para informações adicionais sobre a segurança de rilzabrutinib.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (com *Blue Box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

WAYRILZ 400 mg comprimidos revestidos por película
rilzabrutinib

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de rilzabrutinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém Amarelo-sol FCF (E 110).

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestido por película

28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1974/001 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/25/1974/002 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/25/1974/003 196 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA EXTERIOR (sem *Blue Box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

WAYRILZ 400 mg comprimidos revestidos por película
rilzabrutinib

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de rilzabrutinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém Amarelo-sol FCF (E 110).

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

1. Pressionar e manter aqui
2. Puxar o cartão blister

Instruções de abertura:

[Imagem para instruções de abertura]

Prima e mantenha premido o botão (1), enquanto puxa o blister (2).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

WAYRILZ 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS

CARTEIRA INTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

WAYRILZ 400 mg comprimidos revestidos por película
rilzabrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Tomar um comprimido por via oral duas vezes por dia

Dia

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

Símbolo Sol/Lua

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS

PELÍCULA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Cartão do Doente

Informação de segurança importante para mulheres que tomam WAYRILZ (rilzabrutinib)

Nome do médico assistente: _____

Número de telefone do médico assistente: _____

Gravidez

- Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com rilzabrutinib, contacte o seu médico assistente imediatamente.
- Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar a toma deste medicamento.
- Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se está grávida, pensa que pode estar grávida ou está a planear ter um bebé.

Contraceção

- Desconhece-se se o rilzabrutinib interfere com a eficácia dos contraceptivos hormonais.
- Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante e durante um mês após receber este medicamento para evitar engravidar enquanto está a ser tratada com este medicamento.
- Informe o seu médico se estiver a tomar um contraceptivo hormonal.

Para informações adicionais sobre a segurança do rilzabrutinib, consulte o folheto informativo

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

WAYRILZ 400 mg comprimidos revestidos por película rilzabrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é WAYRILZ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar WAYRILZ
3. Como tomar WAYRILZ
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar WAYRILZ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é WAYRILZ e para que é utilizado

WAYRILZ contém a substância ativa rilzabrutinib. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da tirosina cinase de Bruton.

WAYRILZ é utilizado para tratar adultos com trombocitopenia imune (PTI) quando tratamentos anteriores para a PTI não funcionaram suficientemente bem. A PTI é uma doença autoimune, na qual o próprio sistema imunitário do organismo ataca e destrói as plaquetas do sangue, causa fadiga e aumenta o risco de hemorragia. As plaquetas são necessárias para ajudar a criar coágulos e parar hemorragias.

A substância ativa no WAYRILZ, rilzabrutinib, atua bloqueando a tirosina cinase de Bruton, uma proteína no organismo que desempenha um papel no sistema imunitário (as defesas do organismo). Ao bloquear esta proteína, WAYRILZ pode diminuir a destruição das plaquetas sanguíneas e isso pode ajudar a aumentar o número de plaquetas saudáveis no organismo. Isto ajuda a reduzir o risco de hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de tomar WAYRILZ

Não tome WAYRILZ

- se tem alergia ao rilzabrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- tem uma infeção ou se tem infeções frequentemente.
- se tiver problemas de fígado

- tem uma doença cardíaca conhecida como síndrome do QT curto congénito ou história familiar desta síndrome. Tomar rilzabrutinib pode agravar esta doença.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade. A segurança e eficácia deste medicamento neste grupo etário não são conhecidas.

Outros medicamentos e WAYRILZ

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, especialmente se estiver a tomar algum dos seguintes, mas não limitado a estes. Isto porque o rilzabrutinib pode afetar a forma como alguns outros medicamentos atuam. Além disso, alguns outros medicamentos podem afetar a forma como o rilzabrutinib atua.

- Medicamentos que podem aumentar a concentração de rilzabrutinib no sangue e, assim, podem aumentar os efeitos indesejáveis
 - o Ritonavir, itraconazol e fluconazol (utilizados para tratar infeções virais e fúngicas)
 - o Claritromicina e eritromicina (utilizados para tratar infeções bacterianas)
 - o Verapamilo e diltiazem (utilizados para tratar a pressão arterial elevada)
- Medicamentos que podem reduzir a concentração de rilzabrutinib no sangue e, consequentemente, podem reduzir a eficácia
 - o Rifampicina (utilizada para tratar infeções bacterianas)
 - o Carbamazepina e fenitoína (que são anticonvulsivantes e estabilizadores do humor)
 - o Inibidores da bomba de protões, tais como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol e pantoprazol (utilizado para tratar refluxo ácido ou azia)
 - Se for necessário tratamento com um medicamento redutor da acidez gástrica, considere utilizar um medicamento bloqueador H₂, tal como, famotidina e cimetidina, ou antiácidos (utilizados para tratar refluxo ácido). Tome rilzabrutinib pelo menos 2 horas antes de tomar estes medicamentos.
- Medicamentos cuja concentração pode ser aumentada pelo rilzabrutinib e, consequentemente, podem aumentar os seus efeitos indesejáveis. Deve ter-se precaução quando estes medicamentos são tomados com rilzabrutinib.
 - o Midazolam (utilizado para tratar convulsões ou epilepsia)
 - o Ciclosporina e tacrolimus (utilizados para reduzir reações imunitárias e prevenir a rejeição de órgãos)
 - o Digoxina (utilizada para tratar ritmo cardíaco anormal ou perturbações cardíacas)
- Medicamentos que podem ser menos eficazes quando tomados com rilzabrutinib
 - o Contraceção hormonal. Não se sabe se o rilzabrutinib interfere com a eficácia dos contraceptivos hormonais. Devem ser consideradas formas alternativas ou adicionais de contraceção.

WAYRILZ com alimentos

Não tome este medicamento com toranja, carambola e produtos que contenham estes frutos, e com laranjas de Sevilha (laranja amarga). Isto porque podem aumentar a quantidade deste medicamento no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Não existe informação em humanos sobre a segurança deste medicamento na gravidez. Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar a toma deste medicamento. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com rilzabrutinib, contacte o seu médico assistente imediatamente..

Desconhece-se se o rilzabrutinib interfere com a eficácia dos contraceptivos hormonais. Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante e um mês após receberem este medicamento para evitarem engravidar enquanto estiverem a ser tratadas com este medicamento. Informe o seu médico se estiver a tomar um contraceptivo hormonal.

Amamentação

Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento; você e o seu médico têm de decidir se deve amamentar ou se lhe será administrado este medicamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício deste medicamento para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas após tomar este medicamento, deve evitar conduzir ou utilizar máquinas.

WAYRILZ contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

WAYRILZ contém amarelo-sol FCF (E110)

A laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110) é um agente corante que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar WAYRILZ

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A dose recomendada é de 400 mg duas vezes por dia (um comprimido de 400 mg duas vezes por dia).

Não altere a sua dose ou pare de tomar este medicamento, a menos que o seu médico ou farmacêutico lhe diga para o fazer.

Tomar este medicamento

- Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos. Se tiver diarreia, náuseas ou dor na zona do estômago (abdominal) durante o tratamento, tomar o medicamento com alimentos pode reduzir estes efeitos indesejáveis.
- Tome os comprimidos aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Não corte, esmague ou mastigue os comprimidos.

Se tomar mais WAYRILZ do que deveria

Se tomar mais do que deveria, fale com um médico ou farmacêutico. Pode ter possíveis efeitos indesejáveis (ver secção 4).

Caso se tenha esquecido de tomar WAYRILZ

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar no mesmo dia e volte ao horário normal no dia seguinte.
- A dose esquecida e a dose seguinte têm de ser tomadas com mais de 2 horas de intervalo.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre quando deve tomar a próxima dose.

Se parar de tomar WAYRILZ

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves - pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- COVID-19. Os sintomas incluem febre, arrepios, tosse, dificuldade em respirar, dor de garganta ou perda recente do paladar ou do olfato.
- Infecção dos pulmões (pneumonia). Os sintomas incluem falta de ar, dor no peito e tosse com expectoração de muco descolorado.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Fezes soltas frequentes (diarreia)
- Infecções do nariz e garganta (nasofaringite)
- Sensação de enjoo (náuseas)
- Dor de cabeça
- Dor de estômago (abdominal)
- COVID-19
- Dor nas articulações (artralgia)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infecção dos pulmões (pneumonia)
- Sensação de tonturas
- Vômitos
- Indigestão (dispepsia)
- Tosse
- Erupção cutânea

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar WAYRILZ

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na carteira blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de WAYRILZ

A substância ativa é rilzabrutinib. Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de rilzabrutinib.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E 460(i)), crospovidona (tipo A) (E 1202), Fumarato sódico de estearilo.
- Revestimento do comprimido: álcool polivinílico (E 1203), macrogol (E 1521), dióxido de titânio (E 171), talco (E 553b), amarelo-sol FCF (E 110) (ver secção 2 WAYRILZ contém amarelo sol FCF (E110)).

Qual o aspeto de WAYRILZ e conteúdo da embalagem

WAYRILZ é um comprimido revestido por película de cor laranja, em forma de cápsula de 16,6 x 8,1 mm, marcado com “P” numa face e “400” na outra face.

WAYRILZ é fornecido numa embalagem blister com 28 comprimidos revestidos por película numa carteira de cartão. Em cada blister existem símbolos de sol/lua para o ajudar a tomar a sua dose à hora certa – o sol para a dose da manhã e a lua para a dose da noite. Tanto os blisters com o sol como com a lua contêm o mesmo medicamento.

Cada embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película em 1 carteira blister, 56 comprimidos revestidos por película em 2 carteiras blister ou 196 comprimidos revestidos por película em 7 carteiras blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 PA
Amesterdão
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Magyarország

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

França

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-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 folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>