

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rhapsido 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg ремибрутиниб (remibrutinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светложълта, кръгла, извита филмирана таблетка с диаметър 6,7 до 7,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „LV“ от едната страна и логото на компанията от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rhapsido е показан за лечение на хронична спонтанна уртикария (ХСУ) при възрастни пациенти с незадоволителен отговор към лечение с H1 антихистамини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекари с опит в диагностицирането и лечението на хронична спонтанна уртикария.

Дозировка

Препоръчителната доза ремибрутиниб е 25 mg, приемана перорално два пъти на ден, веднъж сутрин и веднъж вечер.

Ако пациентът пропусне прием на една или повече дози ремибрутиниб, трябва да му бъде дадено указание да приеме следващата доза в обичайното време. Не трябва да се приемат допълнителни дози ремибрутиниб, за да се компенсира пропуснатата доза или дози.

Препоръчва се лекарите, предписващи лечението, периодично да преоценяват необходимостта от продължаване на терапията. При пациенти, при които не се наблюдава отговор след 24 седмици лечение на ХСУ, следва да се обмисли спиране на лечението.

Прекъсване на приема

Препоръчва се приемът на ремибрутиниб да се прекъсне за 3 до 7 дни преди операция и за 3 до 7 дни след операцията в зависимост от типа операция и риска от кръвене (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо специфично коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) (вж. точка 5.2). Има ограничени данни от употребата на ремибрутиниб при пациенти, по-възрастни от 65 години.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерено тежка степен на чернодробно увреждане. Ремибрутиниб не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Rharsido не трябва да се използва при бебета и деца под 6-годишна възраст поради неизвестното възможно въздействие върху съзряването на хуморалния имунитет (напр. образуване на защитни имуноглобулини и В-клетки на имунната памет).

Безопасността и ефикасността на ремибрутиниб при деца и юноши на възраст 6 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Ремибрутиниб може да се приема със или без храна. На пациентите трябва да бъдат дадени указания да гълтат таблетката цяла с вода. Таблетките не трябва да се делят, разтрошават или дъвчат, за да се гарантира, че цялата доза е приета правилно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кървене

Леки до умерено тежки събития на кожно-лигавично кървене възникват при пациенти, лекувани с ремибрутиниб. Най-често съобщаваните събития са свързани с образуване на синини като петехии и контузия (вж. точка 4.8).

При пациентите, приемащи антитромботични средства с ремибрутиниб, може да има повишен риск от кървене. Трябва да се преценят рисковете и ползите от едновременно приложение на антитромботични средства с ремибрутиниб (вж. точка 4.5).

На пациентите трябва да бъдат дадени указания да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми, предполагащи значително кървене. При съмнение за значително кървене, лечението с ремибрутиниб трябва да бъде прекъснато. След възстановяване лечението може да се възобнови, ако се очаква ползата да надвишава риска.

Препоръчва се прекъсване на приема на ремибрутиниб за 3 до 7 дни преди операция и за 3 до 7 дни след операцията в зависимост от типа операция и риска от кървене (вж. точка 4.2).

Ваксинации

Безопасността на ремибрутиниб при приложение на живи или живи атенюирани ваксини не е проучвана. Поради това, ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини не се препоръчва по време на лечение с ремибрутиниб (вж. точка 4.5).

Безопасността на ремибрутиниб при приложение на неживи ваксини е проучвана, поради това неживи ваксини може да се прилагат по време на лечение с ремибрутиниб. За оптимизиране на имунния отговор към неживи ваксини трябва да се има предвид прекъсване на лечението с ремибрутиниб (от 1 седмица преди планираната ваксинация до 2 седмици след ваксинацията) (вж. точка 4.5).

Взаимодействия

Ремибрутиниб е субстрат на ензима 3A4 на цитохром P450 (CYP3A4), следователно съществува потенциал за взаимодействие при съпътстващо приложение с други лекарствени продукти, които се метаболизират от или модулират активността на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP3A4 увеличава експозицията на ремибрутиниб и в резултат на това може да увеличи риска от нежелани реакции с ремибрутиниб. Съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба с умерени или силни индуктори на CYP3A4 намалява експозицията на ремибрутиниб и в резултат на това може да намали ефикасността на ремибрутиниб. Съпътстващата употреба с умерени или силни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Препоръчва се по-често наблюдение на пациентите за потенциални нежелани реакции, когато ремибрутиниб се използва със субстрати на P-гликопротеин (P-gp) и субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.5).

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ремибрутиниб основно се метаболизира чрез CYP3A4.

Активни вещества, които могат да повишат концентрациите на ремибрутиниб в кръвта

Инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на ремибрутиниб със силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва. Едновременното приложение на ритонавир, силен инхибитор на CYP3A4/P-gp, води до 4,3 пъти повишаване на AUC и 3,3 пъти повишаване на C_{max} на ремибрутиниб.

Активни вещества, които могат да понижат концентрациите на ремибрутиниб в кръвта

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ремибрутиниб със силни или умерени индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. Едновременното приложение на карбамазепин (силен до умерен индуктор на CYP3A4) понижава експозицията на ремибрутиниб в кръвта със 74% (C_{max}) и 78% (AUC).

Активни вещества, чиито плазмени концентрации може да се променят от ремибрутиниб

Субстрати на транспортери/инхибитори

Препоръчва се по-често наблюдение на пациентите за потенциални нежелани реакции при употребата на ремибрутиниб със субстрати на P-gp и BCRP с тесен терапевтичен индекс, особено когато минимални промени в концентрацията могат да доведат до нежелани реакции. Едновременното приложение на дигоксин (субстрат на P-gp с тесен терапевтичен индекс) с ремибрутиниб води до 1,4 пъти повишаване на AUC и до 2,1 пъти повишаване на C_{max} на дигоксин. Едновременното приложение на розувастатин (субстрат на BCRP, който не е с тесен терапевтичен индекс) с ремибрутиниб води до 1,7 пъти повишаване на AUC и до 1,6 пъти повишаване на C_{max} на розувастатин.

В проучване за лекарствени взаимодействия ефектът от приложение на ремибрутиниб (100 mg два пъти дневно) върху фармакокинетиката на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4) води до повишаване с 43% на AUC и повишаване с 27% на C_{max} на мидазолам. Ефектът на клиничната доза ремибрутиниб (25 mg два пъти дневно) не е проучван и може да е различен. Ремибрутиниб не трябва да се използва при съпътстващо приложение на субстрати на CYP3A4, които имат тесни терапевтични индекси (напр. циклоспорин, такролимус, дигоксин, варфарин, карбамазепин).

Перорални контрацептиви

Не се очаква едновременното приложение на ремибрутиниб да има неблагоприятен ефект върху ефикасността на пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел (субстрати на CYP3A4), тъй като тяхната експозиция не се намалява в присъствието на ремибрутиниб 100 mg два пъти дневно (съответно 1,28 и 1,36 пъти повишаване на C_{max} и 1,16 и 1,39 пъти повишаване на AUC).

Ефект на ремибрутиниб върху имунния отговор към ваксини

Липсват данни за ефектите на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, получаващи ремибрутиниб, като тези ваксини не трябва да се прилагат едновременно с ремибрутиниб (вж. точка 4.4).

Въз основа на проучване за имунния отговор към ваксини при здрави доброволци, по време на лечение с ремибрутиниб може да се прилагат неживи ваксини. За да се оптимизира имунният отговор към неживи ваксини, трябва да се има предвид прекъсване на лечението с ремибрутиниб (1 седмица преди планираната ваксинация и 2 седмици след ваксинацията).

Проучване на имунния отговор при ваксинация

В едно плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци, които приемат ремибрутиниб 100 mg два пъти дневно, имунният отговор към неживи ваксини не е повлиян значително, когато приемът на ремибрутиниб е прекъснат за 1 седмица преди и 2 седмици след ваксинация. Съпътстващото лечение с ремибрутиниб, обаче, се свързва с 60% намаляване на отговорилите към Т-клетъчно независимата полизахаридна ваксина PPV23, 21% намаляване в IgG отговора към ваксината с хемоцианин, изолиран от keyhole limpet (KLH, Т-клетъчно зависим неоантиген), сравними проценти на отговор (1 до 14% намаление) за 3 от 4 от антигените в противогрипната ваксина (Т-клетъчно зависими) и 27% намаление за 1 от 4-те грипни антигена.

Ефект на ремибрутиниб върху антитромботични средства

Липсват данни от едновременно приложение на ремибрутиниб с антикоагуланти. Трябва да се преценят рисковете и ползите от едновременното приложение на антитромботични средства с ремибрутиниб (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Сексуално активни жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, при които се допуска до по-малко от 1% бременност) по време на лечението с ремибрутиниб и за поне 1 седмица след приема на последната доза. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат предупредени, че проучванията при животни показват вредни ефекти на ремибрутиниб по отношение на развиващия се фетус (вж. точка 5.3)

Бременност

Има ограничени данни от употребата на ремибрутиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Rhapsido не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ремибрутиниб/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ремибрутиниб и 1 седмица след приема на последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ремибрутиниб върху фертилитета при хора. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rhapsido не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция е инфекция на горните дихателни пътища (14,7%) като назофарингит (6,6%) и грип (2,5%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени според системно-органен клас по MedDRA. Във всеки системно-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като първи са най-честите реакции. Освен това, съответстващите категории по честота за всяка нежелана реакция са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции*

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища ¹	Много чести
	Херпес вирусни инфекции ²	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Съдови нарушения	Поява на синини Петехии Контузия ³ Екхимоза Пурпура	Чести Чести Чести Чести Нечести
	Кървене Хематурия Епистаксис Кървене от конюнктивата Кървене от венците	Чести Чести Нечести Нечести Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Коремна болка	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести
<p>* 24-седмични, плацебо-контролирани проучвания фаза III при ХСУ</p> <p>¹ Инфекции на горните дихателни пътища включва предпочитаните термини: инфекция на горните дихателни пътища, остър синусит, хроничен синусит, грип H1N1, грип, ларингит, назофарингит, фарингит, стрептококов фарингит, фаринготонзилит, ринит, синусит, тонзилит, бактериален тонзилит, бактериална инфекция на горните дихателни пътища, вирусна инфекция на горните дихателни пътища</p> <p>² Херпес вирусни инфекции включва предпочитаните термини: херпес симплекс, херпес зостер, лабиален херпес</p> <p>³ Контузия включва предпочитаните термини: контузия, повишена склонност към образуване на синини, хематом</p>		

Профилът на безопасност на ремибрутиниб при пациенти, лекувани за период до 52 седмици в REMIX-1 и REMIX-2, остава в съответствие със съобщаваните нежелани реакции в Таблица 1.

Описание на избрани нежелани реакции

Събития на кожно-лигавично кървене

В 24-седмичния период на плацебо-контролирано, двойносляпо лечение, в сборен набор от данни (проучвания фаза III REMIX-1 и REMIX-2) събития на кожно-лигавично кървене (изброени в Таблица 1 под „Съдови нарушения“) настъпват при 7,8% от пациентите, лекувани с ремибрутиниб. Най-често съобщаваните събития са свързани с образуване на синини: петехии (3,8%) и контузия (2,3%). Като цяло, при пациенти, лекувани с ремибрутиниб, 92,0% от тези събития са леки, а 8,0% са умерено тежки по тежест. Медианата на времето до поява е 25 дни, а медианата на продължителността е 22 дни. Всички случаи отшумяват спонтанно без допълнително лечение. Не се наблюдава връзка между събитията на кожно-лигавично кървене и нисък брой тромбоцити. Едновременното приложение на ремибрутиниб с антикоагуланти не е разрешено в клиничните проучвания, но е разрешено едновременното му приложение с антитромботични средства (ацетилсалицилова киселина (≤ 100 mg/ден) или клопидогрел (≤ 75 mg/ден)) (вж. точки 4.4 и 4.5).

При пациенти, лекувани с ремибрутиниб, 0,5% имат събития на кожно-лигавично кървене, които водят до преустановяване на приема на ремибрутиниб, а при 1,0% водят до прекъсване на приема на ремибрутиниб (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма данни за доза-ограничаващи нежелани събития, наблюдавани при ремибрутиниб в дози до 600 mg на ден в клинични проучвания фаза I. Признаци и симптоми на предозиране с ремибрутиниб не са установени и няма специфично лечение при предозиране с ремибрутиниб.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA60

Механизъм на действие

Ремибрутиниб е селективен инхибитор на тирозин киназата на Брутон (Bruton's tyrosine kinase, ВТК), който образува ковалентна връзка с цистеинов остатък в активния център на ВТК, което води до трайна деактивация на ВТК. Терапевтичният ефект на ремибрутиниб при ХСУ се постига чрез инхибиране на дегранулацията на мастните клетки и базофилите, включително на освобождаването на хистамин и други проинфламаторни медиатори, медирирани от патогенна IgE или IgG, насочена срещу FcεRI или IgE.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Ефектите на ремибрутиниб върху удължаването на QTc интервала са прогнозирани с помощта на анализ на зависимостта между концентрацията и QTc. Горната граница на 90%-вия доверителен интервал за прогнозираната средна промяна в QTcF е под 10 msec при очакваната C_{max} при супратерапевтични експозиции. Следователно, не се очаква клинично значимо удължаване на QTcF интервала при прилагане на ремибрутиниб в терапевтични дози.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ремибрутиниб са оценени в две идентични, многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III (REMIX-1 и REMIX-2) при възрастни пациенти с незадоволителен контрол на ХСУ, въпреки лечение с H1 антихистамини от второ поколение.

В REMIX-1 и REMIX-2 пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават съответно или ремибрутиниб 25 mg, или плацебо, два пъти дневно, перорално, в продължение на 24 седмици през двойнослепия период на лечение и да продължат в период на открито лечение 28 седмици, през който всички пациенти получават ремибрутиниб 25 mg два пъти дневно.

В REMIX-1 и REMIX-2 са включени общо 925 възрастни пациенти, диагностицирани с ХСУ, с незадоволителен контрол въпреки лечение със стандартна доза H1 антихистамин от второ поколение, определен от наличието на сърбеж и уртикария в продължение на ≥ 6 последователни седмици. Всички пациенти е трябвало да имат седмичен скор за активност на уртикария (UAS7) ≥ 16 (диапазон от 0 до 42), седмичен скор за тежест на сърбежа (ISS7) ≥ 6 (диапазон от 0 до 21) и седмичен скор за тежест на уртикарията (HSS7) ≥ 6 (диапазон от 0 до 21) в продължение на 7 дни преди рандомизирането. В допълнение на това, че всички пациенти получават постоянна доза H1 антихистамин от второ поколение (фонова терапия), на пациентите е разрешено да използват друг H1 антихистамин от второ поколение на база „при необходимост“ (спасителна терапия) в дози до 4 пъти по-високи от стандартната доза. Пациентите са изключвани от тези проучвания, ако имат данни за клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, значителен риск от кървене, нарушения на коагулацията, текуща, хронична или рецидивираща инфекция, хронично или остро чернодробно заболяване с данни за текущ хепатит C или B, анамнеза за бъбречно заболяване, анамнеза за стомашно-чревно кървене или анамнеза за злокачествено заболяване през последните 5 години.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво като цяло са добре балансирани във всички групи. В REMIX-1 и REMIX-2 медианата на възрастта е съответно 45 години (диапазон: 18-79 години) и 41 години (диапазон: 18-81 години), като 9,6% и 7,7% са на възраст ≥ 65 години, а 68,3% и 65,3% са жени. Пациентите имат съответно средна стойност за UAS7 30,28 и 29,99, средна стойност за ISS7 14,59 и 14,15 и средна стойност за HSS7 15,69 и 15,84. На изходно ниво съответно 63,4% и 59,1% от пациентите са имали тежко заболяване (UAS7 ≥ 28), а 35,1% и 38,7% са имали умерено тежко заболяване (UAS7 >16 и <28). В REMIX-1 и REMIX-2 съответно 51,7% и 46,6% от пациентите са имали предшестваш ангиоедем. 68,1% и 69,2% от пациентите съответно в REMIX-1 и REMIX-2 не са предходно лекувани с анти-IgE биологични средства. Най-често използваното преди това анти-IgE биологично средство е омализумаб (19,5% и 19,0% съответно в REMIX-1 и REMIX-2).

Съобщената средна продължителност на ХСУ при включване в различните групи на лечение е 6,6 и 5,2 години съответно в REMIX-1 и REMIX-2, като 39,4% и 29,5% от пациентите са с продължителност на ХСУ >5 години.

Първичната крайна точка в основните проучвания е:

- абсолютна промяна от изходното ниво на UAS7 на седмица 12.

Вторичните крайни точки в основните проучвания са:

- абсолютна промяна на ISS7 и HSS7 на седмица 12 спрямо изходното ниво
- процент пациенти, които са достигнали добър контрол на заболяването (UAS7 ≤ 6) на седмици 2 и 12
- процент пациенти, които са достигнали пълна липса на сърбеж и уртикария (UAS7 = 0) на седмица 12
- процент пациенти, които са достигнали скор на дерматологичен индекс на качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) = 0-1 (да/не) на седмица 12

- брой седмици с устойчив контрол на активността на заболяването (UAS7 ≤6) до седмица 12
- брой седмици без ангиоедем (седмичен скор за активност на ангиоедем [AAS7] = 0) до седмица 12.

Клиничен отговор

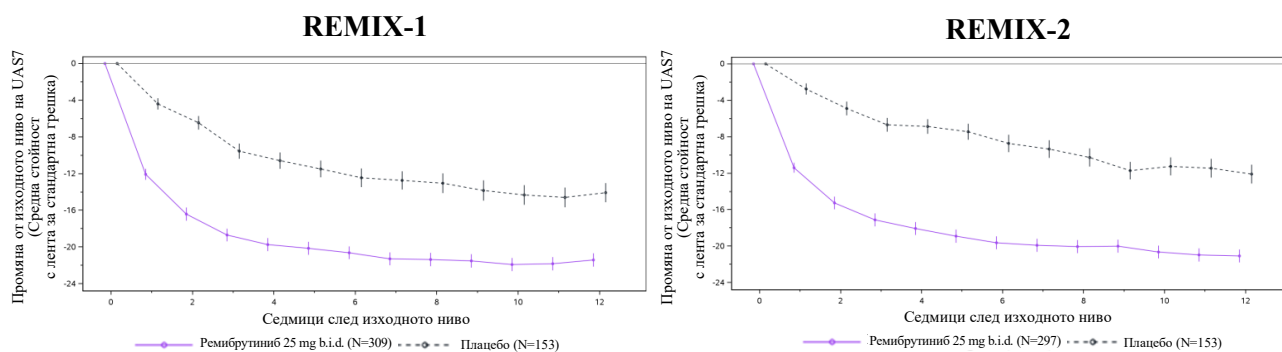
И в двете проучвания REMIX-1 и REMIX-2, първичните и всички вторични крайни точки са постигнати и показват статистически значимо и клинично значимо подобрение на симптомите на сърбеж и уртикария при пациенти, лекувани с ремибрутиниб, в сравнение с пациенти, получаващи плацебо. Резултатите са представени в Таблица 2 и на Фигура 1.

Таблица 2 Резултати за ефикасност в REMIX-1 и REMIX-2 на седмица 12^{а,б}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Ремибрутиниб (N=309)	Плацебо (N=153)	Ремибрутиниб (N=297)	Плацебо (N=153)
Промяна на UAS7 на седмица 12 спрямо изходното ниво				
Средна стойност по LS (SE) на CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Разлика на средната стойност по LS (SE) на CFB спрямо плацебо	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95% ДИ за разлика	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
р-стойност	<0,001		<0,001	
Промяна на ISS7 на седмица 12 спрямо изходното ниво				
Средна стойност по LS (SE) на CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Разлика на средната стойност по LS (SE) на CFB спрямо плацебо	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95% ДИ за разлика	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
р-стойност	<0,001		<0,001	
Промяна на HSS7 на седмица 12 спрямо изходното ниво				
Средна стойност по LS (SE) на CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Разлика на средната стойност по LS (SE) на CFB спрямо плацебо	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95% ДИ за разлика	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
р-стойност	<0,001		<0,001	
Процент пациенти с UAS7 ≤6 на седмица 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Разлика в лечението спрямо плацебо	30,20		24,55	
(95% ДИ)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
р-стойност	<0,001		<0,001	
Процент пациенти с UAS7 ≤6 на седмица 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Разлика в лечението спрямо плацебо	25,44		27,61	
(95% ДИ)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
р-стойност	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Ремибрутиниб (N=309)	Плацебо (N=153)	Ремибрутиниб (N=297)	Плацебо (N=153)
Процент пациенти с UAS7 = 0 на седмица 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Разлика в лечението спрямо плацебо	20,55		21,60	
(95% ДИ)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-стойност	<0,001		<0,001	
Процент пациенти с отговор DLQI = 0-1 на седмица 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Разлика в лечението спрямо плацебо	17,65		18,21	
(95% ДИ)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-стойност	<0,001		<0,001	
Кумулативен брой седмици с UAS7 ≤6 между изходното ниво и седмица 12				
Средна стойност по LS (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Съотношение на честотата	2,69		3,26	
(95% ДИ)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-стойност	<0,001		<0,001	
Кумулативен брой седмици с AAS7 = 0 между изходното ниво и седмица 12				
Средна стойност по LS (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Съотношение на честотата	1,25		1,32	
(95% ДИ)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-стойност	<0,001		<0,001	
Средна стойност по LS: Средна стойност по метода на най-малките квадрати, SE: стандартна грешка, CFB: промяна от изходното ниво (change from baseline), ДИ: доверителен интервал, p-стойност: едностранна p-стойност, UAS7: седмичен скор за активност на уртикария, ISS7 скор: седмичен скор за тежест на сърбежа, HSS7: седмичен скор за тежест на уртикарията, DLQI: дерматологичен индекс на качеството на живот, AAS7: седмичен скор за активност на ангиоедем.				
^a Всички крайни точки с номинална едностранна p<0,001				
^b Една крайна точка от седмица 2 (всички други крайни точки са от седмица 12)				

Фигура 1 Средна промяна на UAS7 от изходното ниво до седмица 12 в REMIX-1 и REMIX-2 (наблюдавани данни)



b.i.d. = два пъти дневно

Анализите на подгрупите демонстрират постоянна терапевтична полза при ремибрутиниб спрямо плацебо във всички подгрупи, включително при предшестваща експозиция на анти-IgE биологични средства и по отношение на ниво на общия IgE.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rhapsido в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ХСУ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ремибрутиниб се абсорбира бързо и достига C_{max} в кръвта приблизително 1 час след приема на дозата при всички проучвани дози (0,5 mg до 600 mg). Абсорбцията се счита за почти пълна (86,9%). Абсолютната перорална бионаличност е 33,8%.

Ефект на храната

При прием на ремибрутиниб с храна с високо съдържание на мазнини AUC на ремибрутиниб се увеличава съответно с 33%, а C_{max} намалява с 5% в сравнение с прием на гладно. Ремибрутиниб може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Ремибрутиниб се разпределя лесно в кръвните клетки със съотношение кръв/плазма 0,813. Свързането с плазмените протеини достига до 95,4% без зависимост от концентрацията. Въз основа на сборни данни от популационен фармакокинетичен (PopPK) анализ, обемът на разпределение в стационарно състояние е 58 литра (централен компартимент) и 1 180 литра (периферен компартимент).

Биотрансформация

Ремибрутиниб се метаболизира основно от CYP3A4, което води до образуването на 18 неактивни метаболита, всички в ниски количества в кръвообращението. Ремибрутиниб е преобладаващото вещество в кръвта (16,7%).

In vitro проучвания

In vitro CYP метаболизъмът се осъществява предимно от CYP3A4. *In vitro* данните показват, че ремибрутиниб е субстрат на P-gp.

Елиминиране

Ремибрутиниб има среден елиминационен полуживот в диапазона между 1 и 2 часа в стационарно състояние. Средният привиден перорален клирънс в стационарно състояние (CL_{ss}/F), определен чрез PopPK анализ, е 160 литра/час. След интравенозно приложение на 100 mg [^{14}C]-ремибрутиниб, екскрецията на радиоактивност (ремибрутиниб и метаболити) е приблизително 72,9% от приложената доза във фецеса и 27,1% в урината. Бъбречната екскреция на непроменен ремибрутиниб след перорално приложение е под 1% от дозата.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на ремибрутиниб в стационарно състояние е приблизително линейна в общия дневен дозов диапазон от 10 до 200 mg.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Клиничните фармакокинетични и фармакодинамични (PK/PD) данни показват, че ВТК е свързана $\geq 96\%$ в кръвта, което се поддържа през целия ден при ремибрутиниб 25 mg два пъти дневно.

Специални популации

РорПК анализ показва, че няма клинично значими ефекти от възрастта (18 до 80 години), пола (63,5% жени и 36,5% мъже), расата/етническата принадлежност (59,3% неазиатци, 8,8% континентални китайци, 12,2% японци и 19,7% други азиатци) и телесното тегло (39 до 162 kg; средно 74,8 kg) върху РК на ремибрутиниб.

Бъбречно увреждане

Ефектите на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на ремибрутиниб не са оценявани в специално клинично проучване. В РорПК анализ не се наблюдава клинично значима връзка между тестовете за бъбречна функция и фармакокинетиката на ремибрутиниб. В РорПК анализа 19,3%, 2,2% и 0,1% от участниците са съответно с лека, умерено тежка и тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

C_{max} и AUC на ремибрутиниб в стационарно състояние се увеличават съответно 1,85 пъти и 2,15 пъти при участници с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), 1,65 пъти и 2,07 пъти при участници с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh), и 1,99 пъти и 3,12 пъти при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция след перорална доза 25 mg ремибрутиниб два пъти дневно. Не се наблюдава промяна в свързването на ремибрутиниб с протеините при участници с чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ремибрутиниб при пациенти на възраст под 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ремибрутиниб инхибира първичните отговори на антителата при фармакологични проучвания при гризачи и удължава времето на кървене от опашката при плъхове при оценки на хемостазата. Тези наблюдения са при фармакологично и клинично значима експозиция и се счита, че са свързани с ефектите на ремибрутиниб съответно върху специфичните функции на В-клетките и тромбоцитите. Неклиничните данни не показват друг особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност и фототоксичност.

Репродуктивна токсичност

В проучвания за ембриофетално развитие (EFD) при бременни зайци, повишени външни малформации на плода (отворени/непрозрачни очи, малки челюсти, хиперфлексия на предните крайници) и токсичност за майката (преходно понижена консумация на храна и нежелани клинични признаци) са наблюдавани при приблизително 141 пъти максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 25 mg два пъти дневно, с граница на безопасност въз основа на нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) 23 пъти MRHD 25 mg два пъти дневно, базирана на AUC. Счита се, че е малко вероятно феталните находки да са вторични на токсичността при майката. Не се наблюдава ефект върху EFD при плъхове с граница на безопасност въз основа на NOAEL 126 пъти по-висока по отношение на AUC в стационарно състояние в сравнение с експозицията при хора при MRHD.

В проучване за пре- и постнатално развитие (PPND) при плъхове, ремибрутиниб индуцира нежелани ефекти, засягащи майките (смъртност и клинични признаци на токсичност, малко по-дълга бременност) и потомството до ден 1 от лактацията (малко по-висок среден брой мъртвородени, мъртви или липсващи малки и по-малък среден размер на потомството), с граница на безопасност въз основа на NOAEL за майките и потомството приблизително 67 пъти MRHD 25 mg два пъти дневно, базирана на AUC. Не се наблюдават нежелани ефекти при оцелелите от потомство при развитието им до зряла възраст.

В проучване на фертилитета при плъхове, ремибрутиниб не повлиява фертилитета при женски или мъжки плъхове до максимално постижимата експозиция 79 и 15 пъти по-висока от MRHD 25 mg два пъти дневно, базирана на AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Коповидон
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат
Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Макрогол 4000
Талк
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Rhapsido се доставя в блистери от PA/Al/PVC/Al (полиамид/алуминий/поливинилхлорид/алуминий), запечатани с алуминиево фолио, и е наличен в опаковки, съдържащи 30, 60 или 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2024/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rhapsido 25 mg филмирани таблетки
ремибрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg ремибрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Не чупете, не разтрошавайте и не дъвчете.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2024/001	30 филмирани таблетки
EU/1/26/2024/002	60 филмирани таблетки
EU/1/26/2024/003	180 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rhapsido 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rhapsido 25 mg таблетки
ремибрутиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rhapsido 25 mg филмирани таблетки ремибрутиниб (remibrutinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rhapsido и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rhapsido
3. Как да приемате Rhapsido
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rhapsido
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rhapsido и за какво се използва

Rhapsido съдържа активното вещество ремибрутиниб, което принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на тирозин киназата на Брутон (ВТК).

Rhapsido се използва за лечение на възрастни с хронична (дългосрочна) спонтанна уртикария (ХСУ), когато лечението с антихистамини не действа достатъчно добре.

При хора с ХСУ симптомите могат да се появят, когато имунната система (естествената защита на организма) стане свръхактивна. Определени имунни клетки активират протеин, наречен тирозин киназа на Брутон, който причинява уртики, сърбеж и/или подуване. Ремибрутиниб действа като блокира ВТК, което помага да се предотврати имунните клетки да станат свръхактивни и намалява възпалението, като по този начин прави симптомите на ХСУ не така чести и по-слабо изразени.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rhapsido

Не приемайте Rhapsido

- ако сте алергични към ремибрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Rhapsido:

- ако имате или някога сте имали необичайни синини или кървене, или приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кървене. Вижте раздел „Други лекарства и Rhapsido“ по-долу.

- ако наскоро Ви е правена някаква операция или планирате да Ви се прави операция. Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на Rhapsido за кратко време преди (3 до 7 дни) и след (3 до 7 дни) операцията.
- ако наскоро сте били ваксинирани или планирате да се ваксинирате. Не се препоръчва определени видове ваксини (известни като живи или живи атенюирани ваксини) да се използват по време на лечението с Rhapsido. Ако сте си поставили или планирате да си поставите друг вид ваксина (известна като нежива ваксина), Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на Rhapsido за 1 седмица преди и 2 седмици след ваксинацията.
- ако приемате други лекарства, тъй като те могат да взаимодействат с Rhapsido. Вижте раздел „Други лекарства и Rhapsido“.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. То не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Rhapsido

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Rhapsido може да причини това да кървите по-лесно. Това означава, че трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства или добавки, които увеличават риска от кървене (вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“ по-горе). Това включва някои от следните:

- лекарства, използвани за облекчаване на болка, понижаване на температура или предотвратяване образуването на кръвни съсиреци, като ацетилсалицилова киселина.
- лекарства, използвани за лечение на кръвни съсиреци, като клопидогрел.
- лекарства, използвани за разреждане на кръвта, като варфарин.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да увеличат риска от нежелани реакции от Rhapsido или Rhapsido може да увеличи риска от нежелани реакции от тях:

- лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция, като ритонавир.
- лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми, като дигоксин.
- лекарства, използвани за лечение на висок холестерол, като розувастатин.
- лекарства, използвани за успокояване или при нарушения на съня, като мидазолам.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да намалят ефективността на Rhapsido:

- лекарства, използвани за лечение на някои видове гърчове, като карбамазепин.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако наскоро сте били ваксинирани или планирате да бъдете ваксинирани (вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“ по-горе).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Лечение с Rhapsido не се препоръчва по време на бременност или при жени, които биха могли да забременеят, които не използват ефективна контрацепция (противозачатъчни средства). Това е така, защото проучвания при животни показват, че Rhapsido може да може да увреди още нероденото дете.

Не кърмете по време на лечение с Rhapsido и една седмица след спиране на лечението, тъй като не е известно дали Rhapsido преминава в кърмата.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция (противозачатъчни) по време на лечение с Rhapsido и поне една седмица след спиране на лечението. Попитайте Вашия лекар за ефективни методи за контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Rhapsido не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Rhapsido съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Rhapsido

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка 25 mg два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер.

- Глътнете таблетката цяла с вода.
- Не чупете, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката преди поглъщане, тъй като това може да промени количеството лекарство, което постъпва в тялото Ви.
- Приемът на Rhapsido по едно и също време всеки ден ще Ви помогне да запомните кога да го приемате.
- Rhapsido може да се приема със или без храна.

Rhapsido и операция

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена операция или се планира операция. Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на Rhapsido за 3 до 7 дни преди и 3 до 7 дни след всякакви планирани медицински или хирургични процедури.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rhapsido

Ако сте приели повече от необходимата доза Rhapsido, незабавно се консултирайте с лекар. Ако Ви кажат да отидете в болница, вземете със себе си опаковката на лекарството и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете Rhapsido

Ако пропуснете доза, трябва да приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Rhapsido

Спирането на Вашето лечение с Rhapsido може да доведе до повторна поява на симптомите на ХСУ. Не спирайте приема на Rhapsido, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Всички по-долу изброени нежелани реакции са леки до умерено тежки.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекции на носа и гърлото (инфекции на горните дихателни пътища)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Херпес вирусна инфекция

- Главоболие
- Образуване на синини
- Малки червени точки под кожата (петехии)
- Образуване на синини под кожата (контузия)
- Кървящо място под кожата със синьо или виолетово петно (екхимоза)
- Розова или кафява урина/кръв в урината (хематурия)
- Гадене
- Болка в корема
- Болка в гърба
- Повишена температура (пирексия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Кървене от носа (епистаксис)
- Лилави или червено-кафяви точки по кожата (пурпура)
- Плоско, яркочервено петно в бялото на окото (конюнктивално кървене)
- Кървене на венците (гингивално кървене)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rhapsido

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rhapsido

- Активно вещество: ремибрутиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg ремибрутиниб.
- Други съставки: манитол, микрокристална целулоза, коповидон, кроскармелоза натрий, натриев стеарилфумарат, натриев лаурилсулфат. Филмовото покритие съдържа: поливинилов алкохол, макрогол 4000, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Rhapsido и какво съдържа опаковката

Rhapsido се предлага като 25 mg филмирани таблетки. Таблетките са светложълти, кръгли и извити. Те имат „LV“ от едната страна и логото на компанията от другата страна. Диаметърът на таблетката е приблизително 7 mm.

Rhapsido се предлага в блистери и е наличен в опаковки, съдържащи 30, 60 или 180 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.