

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rhapsido 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg remibrutinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle žlutá, kulatá, zaoblená potahovaná tableta o průměru 6,7 až 7,6 mm, na jedné straně s vyraženým „LV“ a s firemním logem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rhapsido je indikován k léčbě chronické spontánní urtikárie (CSU) u dospělých pacientů, kteří nedostatečně reagují na léčbu H₁ antihistaminiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou chronické spontánní urtikárie.

Dávkování

Doporučená dávka remibrutinibu je 25 mg, užívaná perorálně 2x denně (ráno a večer).

Pokud pacient vynechá jednu nebo více dávek remibrutinibu, má být poučen, aby užil další dávku v pravidelném čase. Vynechaná dávka nebo dávky nemají být nahrazovány užitím dodatečných dávek remibrutinibu.

Předepisujícím lékařům se doporučuje pravidelně přehodnocovat potřebu pokračování v léčbě. U pacientů, kteří po 24 týdnech neodpovídají na léčbu CSU, je třeba zvážit ukončení léčby.

Přerušení léčby

V závislosti na typu operace a riziku krvácení se doporučuje vysadit remibrutinib na 3 až 7 dní před operací a na 3 až 7 dní po operaci (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (věk \geq 65 let) není nutná specifická úprava dávkování (viz bod 5.2). Jsou k dispozici omezené údaje o použití remibrutinibu u pacientů starších 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Remibrutinib se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Rhapsido nemá být používán u kojenců a dětí mladších 6 let, protože není znám jeho potenciální vliv na zrání humorální imunity (např. tvorbu ochranných imunoglobulinů a paměťových B-lymfocytů).

Bezpečnost a účinnost remibrutinibu u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Remibrutinib se může užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je třeba poučit, aby tablety polykali celé a zapili je vodou. Tablety se nemají dělit, drtit ani kousat, aby se zajistilo správné podání celé dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

U pacientů léčených remibrutinibem se vyskytly lehké až středně těžké mukokutánní krvácivé příhody. Nejčastěji hlášené příhody souvisely s tvorbou podlitin jako jsou petechie a kontuze (viz bod 4.8).

Pacienti současně užívající antitrombotika a remibrutinib mohou mít zvýšené riziko krvácení. Je nutné zvážit rizika a přínosy antitrombotické léčby při současném podávání s remibrutinibem (viz bod 4.5).

Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky a příznaky naznačující významné krvácení. Pokud existuje podezření na významné krvácení, je nutné přerušit léčbu remibrutinibem. Po vyřešení může být léčba obnovena, pokud se očekává, že přínos převáží riziko.

Doporučuje se přerušit léčbu remibrutinibem na 3 až 7 dní před operací a na 3 až 7 dní po operaci v závislosti na typu operace a riziku krvácení (viz bod 4.2).

Očkování

Bezpečnost remibrutinibu při očkování živými vakcínami nebo živými atenuovanými vakcínami nebyla studována. Očkování živými vakcínami nebo živými atenuovanými vakcínami se proto během léčby remibrutinibem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Bezpečnost remibrutinibu při očkování neživými vakcínami byla studována, proto lze během léčby remibrutinibem podávat neživé vakcíny. Pro optimalizaci imunitní odpovědi na neživé vakcíny je třeba zvážit přerušit léčbu remibrutinibem (na období od 1 týdne před plánovaným očkováním do 2 týdnů po očkování) (viz bod 4.5).

Interakce

Remibrutinib je substrát enzymu CYP3A4 cytochromu P450, proto existuje možnost interakcí s dalšími současně užívanými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 nebo modulují aktivitu CYP3A4 (viz bod 4.5).

Současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje expozici remibrutinibu a může tak zvýšit riziko jeho nežádoucích účinků. Je nutné vyhnout se současnému užívání se silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Současné užívání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 snižuje expozici remibrutinibu a může tak snížit jeho účinnost. Je nutné vyhnout se současnému užívání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Doporučuje se častější monitorování pacientů kvůli možným nežádoucím účinkům, pokud je remibrutinib používán se substráty P-glykoproteinu (P-gp) a se substráty BCRP (*breast-cancer resistance protein*) s úzkým terapeutickým indexem (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Remibrutinib je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 cytochromu P450.

Léčivé látky, které mohou zvýšit koncentraci remibrutinibu v krvi

Inhibitory CYP3A4

Je nutné vyhnout se současnému užívání remibrutinibu se silnými inhibitory CYP3A4. Současné užívání ritonaviru, silného inhibitoru CYP3A4/P-gp, vede k 4,3násobnému zvýšení AUC a 3,3násobnému zvýšení C_{max} remibrutinibu.

Léčivé látky, které mohou snížit koncentraci remibrutinibu v krvi

Induktory CYP3A4

Je nutné vyhnout se současnému užívání remibrutinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné užívání karbamazepinu (silného až středně silného induktoru CYP3A4) snížilo expozici remibrutinibu v krvi o 74 % (C_{max}) a 78 % (AUC).

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny remibrutinibem

Substráty/inhibitory transportérů

Doporučuje se častější monitorování pacientů kvůli možným nežádoucím účinkům při současném užívání remibrutinibu se substráty P-gp a BCRP s úzkým terapeutickým indexem, zvláště pokud minimální změny koncentrace mohou vést k nežádoucím účinkům. Současné užívání digoxinu (substrát P-gp s úzkým terapeutickým indexem) s remibrutinibem vedlo k 1,4násobnému zvýšení AUC a 2,1násobnému zvýšení C_{max} digoxinu. Současné užívání rosuvastatinu (substrát BCRP bez úzkého terapeutického indexu) s remibrutinibem vedlo k 1,7násobnému zvýšení AUC a 1,6násobnému zvýšení C_{max} rosuvastatinu.

Ve studii lékových interakcí ovlivnilo podávání remibrutinibu (100 mg dvakrát denně) farmakokinetiku midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) a vedlo ke zvýšení AUC o 43 % a zvýšení C_{max} midazolamu o 27 %. Účinek klinické dávky remibrutinibu (25 mg dvakrát denně) nebyl studován a může být odlišný. Remibrutinib nemá být používán při současném podávání substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cyklosporin, takrolimus, digoxin, warfarin, karbamazepin).

Perorální antikoncepce

Neočekává se, že by současné užívání remibrutinibu mělo nepříznivý vliv na účinnost perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel (substráty CYP3A4), protože jejich expozice nebyla snížena v přítomnosti remibrutinibu v dávce 100 mg dvakrát denně (1,28násobné a 1,36násobné zvýšení C_{max} , a 1,16násobné a 1,39násobné zvýšení AUC).

Vliv remibrutinibu na imunitní odpověď po očkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích živých vakcín nebo živých atenuovaných vakcín u pacientů léčených remibrutinibem a tyto vakcíny nemají být podávány současně s remibrutinibem (viz bod 4.4).

Na základě studie imunitní odpovědi na očkování u zdravých dobrovolníků mohou být během léčby remibrutinibem podávány neživé vakcíny. Pro optimalizaci imunitní odpovědi na neživé vakcíny je třeba zvážit přerušeni léčby remibrutinibem (na období od 1 týdne před plánovaným očkováním do 2 týdnů po očkování).

Studie imunitní odpovědi na očkování

V placebem kontrolované studii u zdravých dobrovolníků užívajících remibrutinib v dávce 100 mg dvakrát denně nebyla imunitní odpověď na neživé vakcíny významně ovlivněna, pokud bylo užívání remibrutinibu přerušeno na období od 1 týdne před očkováním do 2 týdnů po očkování. Současná léčba remibrutinibem však byla spojena s 60% snížením počtu respondérů na T-independentní polysacharidovou vakcínu PPV23, s 21% snížením IgG odpovědi na vakcínu na bázi KLH (*keyhole limpet hemocyanin*, T-dependentní neoantigen), srovnatelnou mírou odpovědi (snížení o 1 až 14 %) na 3 ze 4 antigenů vakcíny proti chřipce (T-dependentní) a 27% snížením odpovědi na 1 ze 4 antigenů vakcíny proti chřipce.

Vliv remibrutinibu na antitrombotika

Nejsou k dispozici žádné údaje o současném užívání remibrutinibu s antikoagulancii. Je třeba vzít v úvahu rizika a přínosy současného užívání antitrombotik s remibrutinibem (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku musí během léčby remibrutinibem a ještě nejméně jeden týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1% míře těhotenství). Ženy ve fertilním věku musí být poučeny o tom, že studie na zvířatech prokázaly, že remibrutinib má škodlivé účinky na vyvíjející se plod (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání remibrutinibu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Rhapsido se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se remibrutinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby remibrutinibem a ještě jeden týden po ukončení léčby přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o vlivu remibrutinibu na fertilitu člověka. U samců a samic potkanů nebyly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rhapsido nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích (14,7 %) jako jsou nazofaryngitida (6,6 %) a influenza (2,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. Odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky*

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích ¹	velmi časté
	herpetické virové infekce ²	časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
Cévní poruchy	podlitiny	časté
	petechie	časté
	kontuze ³	časté
	ekchymóza	časté
	purpura	méně časté
	krvácení	časté
	hematurie	časté
epistaxe	méně časté	
subkonjunktivální krvácení	méně časté	
krvácení z dásní	méně časté	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	časté
	abdominální bolest	časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest zad	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	časté
* 24týdenní placebem kontrolovaná studie fáze III u CSU		
¹ infekce horních cest dýchacích zahrnují preferované termíny: infekci horních cest dýchacích, akutní sinusitidu, chronickou sinusitidu, chřipku H1N1, chřipku, laryngitidu, nazofaryngitidu, faryngitidu, streptokokovou faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, bakteriální tonzilitidu, bakteriální infekci horních cest dýchacích, virovou infekci horních cest dýchacích		
² herpetické virové infekce zahrnují preferované termíny: herpes simplex, herpes zoster, orální herpes		
³ kontuze zahrnují preferované termíny: zhmoždění, zvýšenou tvorbu podlitin, hematomy		

Bezpečnostní profil remibrutinibu u pacientů léčených po dobu až 52 týdnů ve studiích REMIX-1 a REMIX-2 zůstal konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v tabulce 1.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mukokutánní krvácivé příhody

Ve 24týdenním placebem kontrolovaném, dvojité zaslepeném léčebném období souhrnného souboru dat (studií REMIX-1 a REMIX-2 fáze III) se mukokutánní krvácivé příhody (uvedené v tabulce 1 v části „Cévní poruchy“) vyskytly u 7,8 % pacientů léčených remibrutinibem. Nejčastěji hlášené příhody souvisely s tvorbou podlitin: petechie (3,8 %) a kontuze (2,3 %). Celkově bylo u pacientů léčených remibrutinibem 92,0 % těchto příhod lehkých a 8,0 % středně těžkých. Medián doby do nástupu byl 25 dní a medián trvání byl 22 dní. Všechny případy byly vyřešeny spontánně bez dodatečné léčby. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi mukokutánním krvácením a nízkým počtem krevních destiček. Současné užívání remibrutinibu s antikoagulancii nebylo v klinických studiích povoleno, ale bylo povoleno současné užívání s antiagregancii (kyselina acetylsalicylová (≤ 100 mg/den) nebo klopidogrel (≤ 75 mg/den)) (viz body 4.4 a 4.5).

U 0,5 % pacientů léčených remibrutinibem se vyskytly mukokutánní krvácivé příhody, které vedly k vysazení remibrutinibu, a u 1,0 % pacientů vedly k přerušení léčby remibrutinibem (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích fáze I nebyly pozorovány nežádoucí účinky omezující dávku remibrutinibu až do dávky 600 mg denně. Nebyly stanoveny známky a příznaky předávkování remibrutinibem a neexistuje žádná specifická léčba při předávkování.

Při předávkování má být pacient léčen symptomaticky a podle potřeby mají být zavedena podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva; ATC kód: L04AA60

Mechanismus účinku

Remibrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK), který tvoří kovalentní vazbu s cysteinovým reziduem v aktivním místě BTK, což vede k trvalé inaktivaci BTK. Terapeutický účinek remibrutinibu u CSU je dosažen inhibicí degranulace mastocytů a bazofilů, včetně uvolnění histaminu a dalších mediátorů zánětu, zprostředkovanou patogenním IgE nebo IgG namířeným proti receptoru FcεRI nebo IgE.

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

Vliv remibrutinibu na prodloužení QTc intervalu byl predikován pomocí analýzy koncentrace-QTc (*concentration-QTc analysis*). Horní hranice 90% intervalu spolehlivosti pro předpokládanou průměrnou změnu hodnot QTcF byla nižší než 10 ms při očekávané C_{max} při supratherapeutických expozicích. Proto se při terapeutickém dávkování remibrutinibu neočekává žádné klinicky významné prodloužení QTcF intervalu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická bezpečnost a účinnost remibrutinibu byly hodnoceny ve dvou identických multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze III (REMIX-1 a REMIX-2) u dospělých pacientů s nedostatečně kontrolovanou CSU navzdory léčbě H₁ antihistaminiky druhé generace.

Ve studiích REMIX-1 a REMIX-2 byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 tak, aby dostávali buď remibrutinib v dávce 25 mg nebo placebo dvakrát denně perorálně po dobu 24 týdnů v dvojitě zaslepeném léčebném období a pokračovali ve 28týdenním otevřeném léčebném období, během kterého všichni pacienti dostávali remibrutinib v dávce 25 mg dvakrát denně.

Do studií REMIX-1 a REMIX-2 bylo zařazeno celkem 925 dospělých pacientů s diagnózou CSU, která byla nedostatečně kontrolovaná navzdory léčbě standardní dávkou H₁ antihistaminik druhé generace, což bylo definováno přítomností svědění a výskytem pomfů po dobu ≥ 6 týdnů. Všichni pacienti museli mít týdenní skóre závažnosti projevů kopřivky (UAS7; *urticaria activity score*) ≥ 16 (rozmezí 0-42), týdenní skóre závažnosti svědění (ISS7; *itch severity score*) ≥ 6 (rozmezí 0-21) a týdenní skóre výskytu pomfů (HSS7; *hives severity score*) ≥ 6 (rozmezí 0-21) po dobu 7 dnů před randomizací. Kromě toho, že všichni pacienti dostávali stabilní dávku H₁ antihistaminika druhé generace (základní terapie), bylo pacientům umožněno užívat další H₁ antihistaminikum druhé generace podle potřeby (záchranná terapie) v dávkách až čtyřnásobně vyšších než standardní dávka. Pacienti byli z těchto studií vyloučeni, pokud měli záznam o klinicky významném kardiovaskulárním onemocnění, významné riziko krvácení, poruchy srážlivosti krve, probíhající, chronickou nebo rekurentní infekci, chronické nebo akutní onemocnění jater s prokázanou probíhající hepatitidou C nebo B, onemocnění ledvin v anamnéze, gastrointestinální krvácení v anamnéze nebo malignitu v anamnéze v posledních 5 letech.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly obecně dobře vyváženy ve všech skupinách. Ve studii REMIX-1 byl medián věku 45 let (rozmezí 18-79 let), přičemž 9,6 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 68,3 % byly ženy; ve studii REMIX-2 byl medián věku 41 let (rozmezí 18-81 let), přičemž 7,7 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 65,3 % byly ženy. Ve studii REMIX-1 měli pacienti průměrnou hodnotu UAS7 30,28 a průměrné hodnoty ISS7 14,59 a HSS7 15,69; ve studii REMIX-2 měli pacienti průměrnou hodnotu UAS7 29,99 a průměrné hodnoty ISS7 14,15 a HSS7 15,84. Na začátku studií mělo 63,4 % (REMIX-1) a 59,1 % (REMIX-2) pacientů těžký průběh onemocnění (UAS7 ≥ 28) a 35,1 % (REMIX-1) a 38,7 % (REMIX-2) pacientů mělo středně těžký průběh onemocnění (UAS7 > 16 a < 28). Ve studii REMIX-1 bylo 51,7 % pacientů s angioedémem v anamnéze, ve studii REMIX-2 bylo takových pacientů 46,6 %. Žádnou biologickou léčbu cílenou proti IgE dosud neužívalo 68,1 % pacientů ve studii REMIX-1 a 69,2 % pacientů ve studii REMIX-2. Nejčastěji používanou biologickou léčbou cílenou proti IgE byl omalizumab (19,5 % ve studii REMIX-1 a 19,0 % ve studii REMIX-2).

Hlášená průměrná doba trvání CSU při zařazení do studie byla napříč léčebnými skupinami 6,6 let ve studii REMIX-1 a 5,2 let ve studii REMIX-2, přičemž 39,4 % pacientů (REMIX-1) a 29,5 % pacientů (REMIX-2) mělo dobu trvání CSU > 5 let.

Primární cílový parametr pivotních studií byl:

- absolutní změna od počáteční hodnoty UAS7 ve 12. týdnu.

Sekundární cílové parametry pivotních studií byly:

- absolutní změna od počátečních hodnot ISS7 a HSS7 ve 12. týdnu
- podíl pacientů, kteří dosáhli dobře kontrolovaného onemocnění (UAS7 ≤ 6) ve 2. a 12. týdnu
- podíl pacientů, kteří dosáhli úplné absence svědění a výskytu pomfů (UAS7 = 0) ve 12. týdnu
- podíl pacientů, kteří dosáhli skóre DLQI (dermatologický index kvality života) = 0-1 (ano/ne) ve 12. týdnu
- počet týdnů s trvalou kontrolou aktivity onemocnění (UAS7 ≤ 6) až do 12. týdne

- počet týdnů bez angioedému (týdenní skóre aktivity angioedému [AAS7; *angioedema activity score*] = 0) až do 12. týdne.

Klinická odpověď

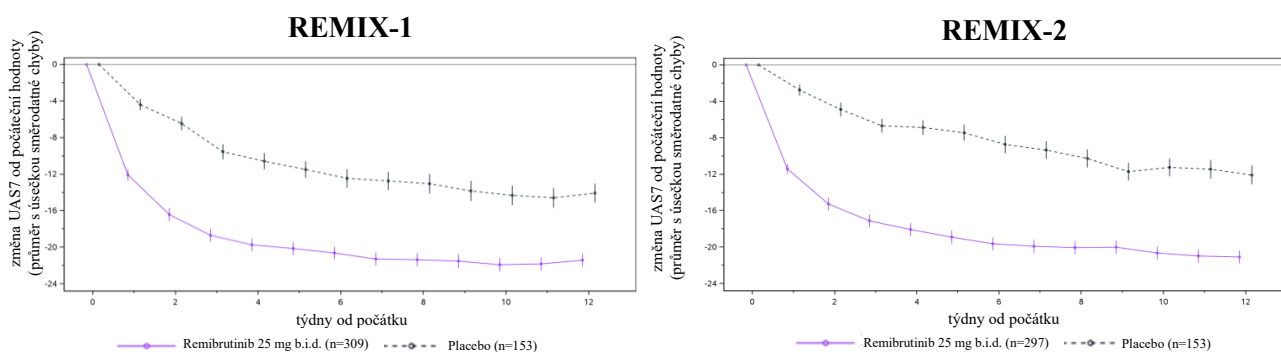
V obou studiích REMIX-1 i REMIX-2 byly splněny primární a všechny sekundární cílové parametry a bylo prokázáno statisticky a klinicky významné zlepšení svědění a výskytu pomfů u pacientů léčených remibrutinibem ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti ve studiích REMIX-1 a REMIX-2 ve 12. týdnu^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (n = 309)	Placebo (n = 153)	Remibrutinib (n = 297)	Placebo (n = 153)
Změna od počáteční hodnoty UAS7 ve 12. týdnu				
Průměr LS (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Rozdíl průměru LS (SE) CFB oproti placebu	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95% CI pro rozdíl	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Změna od počáteční hodnoty ISS7 ve 12. týdnu				
Průměr LS (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Rozdíl průměru LS (SE) CFB oproti placebu	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95% CI pro rozdíl	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Změna od počáteční hodnoty HSS7 ve 12. týdnu				
Průměr LS (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Rozdíl průměru LS (SE) CFB oproti placebu	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95% CI pro rozdíl	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podíl pacientů s UAS7 ≤ 6 ve 2. týdnu				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Rozdíl mezi léčbou a placebem (95% CI)	30,20 24,30; 36,10		24,55 18,31; 30,80	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podíl pacientů s UAS7 ≤ 6 ve 12. týdnu				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Rozdíl mezi léčbou a placebem (95% CI)	25,44 16,48; 34,39		27,61 19,14; 36,08	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podíl pacientů s UAS7 = 0 ve 12. týdnu				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Rozdíl mezi léčbou a placebem (95% CI)	20,55 13,35; 27,75		21,60 15,10; 28,10	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podíl pacientů se skóre DLQI = 0-1 ve 12. týdnu				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Rozdíl mezi léčbou a placebem (95% CI)	17,65 9,14; 26,16		18,21 9,96; 26,45	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (n = 309)	Placebo (n = 153)	Remibrutinib (n = 297)	Placebo (n = 153)
Kumulativní počet týdnů s UAS7 ≤ 6 v době od výchozího stavu do 12. týdne				
Průměr LS (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Poměr četnosti	2,69		3,26	
(95% CI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Kumulativní počet týdnů s AAS7 = 0 v době od výchozího stavu do 12. týdne				
Průměr LS (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Poměr četnosti	1,25		1,32	
(95% CI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Průměr LS: průměr nejmenších čtverců, SE: standardní chyba, CFB: změna od počáteční hodnoty, CI: interval spolehlivosti, p-hodnota: jednostranná p-hodnota, UAS7: týdenní skóre závažnosti projevů kopřivky, ISS7: týdenní skóre závažnosti svědění, HSS7: týdenní skóre výskytu pomfů, DLQI: dermatologický index kvality života, AAS7: týdenní skóre aktivity angioedému.				
^a Všechny cílové parametry s nominální jednostrannou hodnotou p < 0,001				
^b Jeden cílový parametr od 2. týdne (všechny ostatní cílové parametry jsou od 12. týdne)				

Obrázek 1 Průměrná změna UAS7 od počáteční hodnoty do 12. týdne ve studiích REMIX-1 a REMIX-2 (pozorovaná data)



b.i.d. = dvakrát denně

Analýzy podskupin prokázaly konzistentní přínos léčby remibrutinibem oproti placebu napříč všemi podskupinami, včetně předchozí expozice biologické léčbě cílené proti IgE a celkové hladiny IgE.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rhapsido u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s CSU (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Remibrutinib je rychle absorbován a dosahuje C_{max} v krvi přibližně za 1 hodinu po podání dávky u všech studovaných dávek (0,5 mg až 600 mg). Absorpce se považuje za téměř úplnou (86,9 %). Absolutní perorální biologická dostupnost je 33,8 %.

Vliv potravy

Jídlo s vysokým obsahem tuku zvýšilo AUC remibrutinibu o 33 % a snížilo C_{max} remibrutinibu o 5 % ve srovnání s užitím remibrutinibu nalačno. Remibrutinib může být užíván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Remibrutinib je snadno distribuován do krevních buněk v poměru krev/plazma 0,813. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 95,4 % bez závislosti na koncentraci. Na základě shromážděných údajů z populační farmakokinetické analýzy (PopPK) byl distribuční objem v ustáleném stavu 58 litrů (centrální kompartment) a 1 180 litrů (periferní kompartment).

Biotransformace

Remibrutinib je primárně metabolizován cytochromem CYP3A4 za vzniku 18 neaktivních metabolitů, všech v malém množství v oběhu. Remibrutinib byl nejvíce zastoupenou sloučeninou v krvi (16,7 %).

In vitro studie

In vitro metabolismus je převážně řízen cytochromem CYP3A4. Data *in vitro* ukázala, že remibrutinib je substrátem P-gp.

Eliminace

Remibrutinib má v ustáleném stavu průměrný eliminační poločas mezi 1-2 hodinami. Průměrná zdánlivá perorální clearance v ustáleném stavu (CL_{ss}/F) stanovená analýzou PopPK je 160 litrů/h. Po intravenózním podání dávky 100 mg [^{14}C]-remibrutinibu byla radioaktivita (remibrutinib a metabolity) vyloučena stolicí v množství přibližně 72,9 % podané dávky a močí v množství přibližně 27,1 % podané dávky. Renální exkrece nezměněného remibrutinibu po perorálním podání byla nižší než 1 % dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika remibrutinibu v ustáleném stavu je přibližně lineární při celkové denní dávce v rozmezí od 10 do 200 mg.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Klinické farmakokinetické a farmakodynamické (PK/PD) údaje odhadovaly obsazenost BTK v krvi ≥ 96 % udržovanou po celý den při dávkování 25 mg remibrutinibu dvakrát denně.

Zvláštní populace

Analýza PopPK ukázala, že věk (18-80 let), pohlaví (63,5 % ženy, 36,5 % muži), rasa/etnikum (59,3 % neasijská populace, 8,8 % pevninští Číňané, 12,2 % Japonci a 19,7 % jiní Asijci) a tělesná hmotnost (39-162 kg, průměr 74,8 kg) nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku remibrutinibu.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku remibrutinibu nebyl hodnocen ve specializované studii. V analýze PopPK nebyl pozorován žádný klinicky významný vztah mezi testy funkce ledvin a farmakokinetikou remibrutinibu. V analýze PopPK bylo 19,3 % subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin, 2,2 % subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 0,1 % subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) se C_{max} remibrutinibu v rovnovážném stavu zvýšila 1,85násobně a AUC 2,15násobně, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) se C_{max} zvýšila 1,65násobně a AUC 2,07násobně, a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) se C_{max} zvýšila 1,99násobně a AUC 3,12násobně ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater po perorální dávce 25 mg remibrutinibu dvakrát denně. U subjektů s poruchou funkce jater nedošlo k žádné změně ve vazbě remibrutinibu na proteiny ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s remibrutinibem u pacientů mladších 18 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Remibrutinib inhiboval primární protilátkovou odpověď ve farmakologických studiích na hlodavcích a při hodnocení hemostázy prodloužil dobu krvácení z ocasu potkanů. Tato pozorování, která nastala při farmakologicky a klinicky významných expozicích, byla považována za související s účinky remibrutinibu na specifické funkce B-lymfocytů a krevních destiček. Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenity a fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Ve studiích embryonálního a fetálního vývoje (EFD) na březích králíciích se objevil zvýšený výskyt externích malformací plodu (otevřené/zakalené oči, hypoplazie čelistí, hyperflexe předních končetin) a toxicity u matky (přechodné snížení příjmu potravy a nežádoucí klinické příznaky) při přibližně 141násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) 25 mg dvakrát denně s bezpečnostní rezervou založenou na úrovni NOAEL (nejvyšší dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku) při 23násobku MRHD 25 mg dvakrát denně na základě AUC. Považuje se za nepravděpodobné, že by nálezy na plodu byly sekundární k toxicitě u matky. U potkanů nebyl pozorován žádný vliv na EFD s bezpečnostní rezervou založenou na úrovni NOAEL při 126násobku na základě AUC v rovnovážném stavu ve srovnání s expozicí u člověka při MRHD.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje (PPND) na potkanech vyvolal remibrutinib nežádoucí účinky u matek (úmrtnost a klinické známky toxicity, lehce prodloužená délka březosti) a potomstva až do prvního dne laktace (lehce vyšší průměrný počet mrtvě narozených, uhynulých nebo chybějících mláďat a menší průměrná velikost vrhu) s bezpečnostní rezervou založenou na úrovni NOAEL pro matky a potomky přibližně při 67násobku MRHD 25 mg dvakrát denně na základě AUC. Ve vývoji přeživších potomků do dospělosti nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

Ve studii fertility na potkanech neovlivnil remibrutinib fertilitu samic nebo samců potkanů do maximální dosažitelné expozice při 79násobku a 15násobku MHRD 25 mg dvakrát denně na základě AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Mikrokrystalická celulóza
Kopovidon
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-stearyl-fumarát
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 4000
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rhapsido je dodáván v PA/Al/PVC/Al (polyamid/hliník/polyvinylchlorid/hliník) blistrech s hliníkovou folií a je dostupný v balení obsahujícím 30, 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2024/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rhapsido 25 mg potahované tablety
remibrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg remibrutinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tablety nedělte, nedrťte ani nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2024/001	30 potahovaných tablet
EU/1/26/2024/002	60 potahovaných tablet
EU/1/26/2024/003	180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rhapsido 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rhapsido 25 mg tablety
remibrutinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rhapsido 25 mg potahované tablety remibrutinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Rhapsido a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rhapsido užívat
3. Jak se Rhapsido užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rhapsido uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Rhapsido a k čemu se používá

Rhapsido obsahuje léčivou látku remibrutinib, která patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy.

Rhapsido se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickou (dlouhotrvající) spontánní kopřivkou, u kterých dostatečně nezabírá léčba antihistaminiky.

U pacientů s chronickou spontánní kopřivkou se příznaky mohou objevit, když se imunitní systém (přirozená obrana těla) stane nadměrně aktivním. Některé buňky imunitního systému aktivují protein zvaný Brutonova tyrosinkináza, který způsobuje kopřivku, svědění a/nebo otok. Remibrutinib blokuje Brutonovu tyrosinkinázu, což pomáhá zastavit přehnanou aktivitu buněk imunitního systému, a snižuje zánět, takže příznaky chronické spontánní kopřivky jsou méně časté a méně závažné.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rhapsido užívat

Neužívejte Rhapsido

- jestliže jste alergický(á) na remibrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rhapsido se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud máte nebo jste někdy měl(a) neobvyklé modřiny nebo krvácení nebo užíváte léky, které by mohly zvýšit riziko krvácení. Viz níže „Další léčivé přípravky a Rhapsido“.
- pokud jste v nedávné době podstoupil(a) operaci nebo ji plánujete. Lékař Vám může doporučit, abyste přípravek Rhapsido přestal(a) užívat na krátkou dobu před (3-7 dní) a po (3-7 dní) operaci.

- pokud jste v nedávné době byl(a) očkován(a) nebo plánujete podstoupit očkování. Některé typy vakcín (živé vakcíny nebo živé oslabené vakcíny) se nedoporučují k použití během léčby přípravkem Rhapsido. Pokud jste již byl(a) očkován(a) nebo plánujete podstoupit očkování jiným typem vakcíny (neživá vakcína), může Vám lékař doporučit, abyste přípravek Rhapsido přestal(a) užívat na dobu 1 týdne před očkováním až 2 týdnů po očkování.
- pokud užíváte jakékoli další léčivé přípravky, které se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Rhapsido. Viz níže „Další léčivé přípravky a Rhapsido“.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let. U této věkové skupiny nebyl studován.

Další léčivé přípravky a Rhapsido

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Rhapsido může zvyšovat riziko krvácení. Informujte svého lékaře, pokud užíváte jiné léky nebo doplňky, které zvyšují riziko krvácení (viz výše „Upozornění a opatření“), což zahrnuje kterýkoli z následujících:

- léky užívané k úlevě od bolesti, ke snížení horečky nebo k prevenci vzniku krevních sraženin, např. kyselina acetylsalicylová,
- léky užívané k prevenci vzniku krevních sraženin, např. klopidogrel,
- léky užívané k ředění krve, např. warfarin.

Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků, protože mohou zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků přípravku Rhapsido, nebo přípravek Rhapsido může zvýšit riziko vzniku jejich nežádoucích účinků:

- léky užívané k léčbě infekce HIV, např. ritonavir,
- léky užívané k léčbě srdečních obtíží, např. digoxin,
- léky užívané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu, např. rosuvastatin,
- léky užívané ke zklidnění nebo při poruchách spánku, např. midazolam.

Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků, protože mohou snížit účinnost přípravku Rhapsido:

- léky užívané k léčbě určitých typů záchvatů, např. karbamazepin.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste v nedávné době byl(a) očkován(a) nebo pokud plánujete podstoupit očkování (viz výše „Upozornění a opatření“).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Léčba přípravkem Rhapsido se nedoporučuje v období těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci (kontrolu početí), protože studie na zvířatech prokázaly, že Rhapsido může poškodit plod.

Během léčby přípravkem Rhapsido a po dobu jednoho týdne po ukončení léčby nekojte, protože není známo, zda Rhapsido přechází do mateřského mléka.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Rhapsido a alespoň jeden týden po ukončení léčby používat účinnou metodu antikoncepce (kontrolu početí). Zeptejte se svého lékaře na účinné metody antikoncepce.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Rhapsido nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Rhapsido obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Rhapsido užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta 25 mg dvakrát denně, užívaná ráno a večer.

- Spolkněte celou tabletu a zapijte ji vodou.
- Nedělte, nedrťte ani nekousejte tabletu před polknutím, protože to může ovlivnit množství léku, které se dostane do těla.
- Pro lepší zapamatování užívejte Rhapsido vždy ve stejnou dobu.
- Rhapsido můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Rhapsido a operace

Sdělte svému lékaři, pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo plánujete podstoupit operaci. Lékař Vás může požádat, abyste přípravek Rhapsido přestal(a) užívat na dobu 3-7 dnů před plánovaným lékařským zákrokem nebo operací až 3-7 dnů po zákroku či operaci.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rhapsido, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři. V případě cesty do nemocnice vezměte s sebou balení s tabletami a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rhapsido

Pokud vynecháte dávku, užijte další dávku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rhapsido

Ukončení léčby přípravkem Rhapsido může způsobit návrat příznaků chronické spontánní kopřivky. Nepřestávejte užívat přípravek Rhapsido bez pokynů svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Všechny následující nežádoucí účinky jsou lehké nebo středně těžké.

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 pacienta z 10)

- infekce nosu a krku (infekce horních cest dýchacích)

Časté (mohou se objevit až u 1 pacienta z 10)

- herpetické virové infekce
- bolest hlavy
- podlitiny
- drobné tečkovité krvácení pod kůží (petechie)
- podlitiny pod kůží (kontuze)
- menší krvácení pod kůží s modrými nebo nachovými skvrnami (ekchymóza)
- růžové nebo hnědé zabarvení moči/krev v moči (hematurie)

- pocit na zvracení (nauzea)
- bolest břicha
- bolest zad
- teplota (pyrexie)

Méně časté (mohou se objevit až u 1 pacienta ze 100)

- krvácení z nosu (epistaxe)
- nachové nebo červenohnědé skvrny na kůži (purpura)
- plochá jasně červená skvrna na očním bělmu (subkonjunktivální krvácení)
- krvácení z dásní (gingivální krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Rhapsido uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rhapsido obsahuje

- Léčivou látkou je remibrutinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg remibrutinibu.
- Dalšími složkami jsou mannitol, mikrokrytalická celulóza, kopovidon, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-stearyl-fumarát a natrium-lauryl-sulfát. Potahová vrstva tablety je složena z polyvinylalkoholu, makrogolu 4000, mastku, oxidu titaničitého (E 171), žlutého oxidu železitého (E 172) a červeného oxidu železitého (E 172).

Jak Rhapsido vypadá a co obsahuje toto balení

Rhapsido je potahovaná tableta 25 mg. Tablety jsou světle žluté, kulaté a zaoblené. Na jedné straně mají vyražené „LV“, na druhé straně mají firemní logo. Průměr tablety je přibližně 7 mm.

Rhapsido je dodáván v blistrech a je dostupný v balení obsahujícím 30, 60 nebo 180 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.