

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rhapsido 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg ρεμιμπρουτινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ανοιχτό κίτρινο, στρογγυλό, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο 6,7 έως 7,6 mm, χαραγμένο με «LV» στη μία πλευρά και με το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rhapsido ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης (CSU) σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην H1 αντισταμινική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ρεμιμπρουτινίμης είναι 25 mg λαμβανόμενα από στόματος δύο φορές την ημέρα, μία το πρωί και μία το βράδυ.

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία ή περισσότερες δόσεις της ρεμιμπρουτινίμης, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να λάβει την επόμενη δόση στη συνηθισμένη προγραμματισμένη ώρα της. Δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον δόσεις της ρεμιμπρουτινίμης για αναπλήρωση της παραλειφθείσας ή των παραλειφθεισών δόσεων.

Συνιστάται στους συνταγογράφους ιατρούς να επαναξιολογούν περιοδικά την ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν δείξει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας για την CSU.

Διακοπή δόσης

Συστήνεται η διακοπή της ρεμιμπρουτινίμης για 3 έως 7 ημέρες πριν από χειρουργική επέμβαση και για 3 έως 7 ημέρες μετά από χειρουργική επέμβαση ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της ρεμιμπρουτινίμης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η ρεμιμπρουτινίμη δεν συστήνεται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rhapsido δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών λόγω της άγνωστης πιθανής επίδρασης στην ωρίμανση της χυμικής ανοσίας (π.χ. παραγωγή προστατευτικών ανοσοσφαιρινών και Β κυττάρων μνήμης).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεμιμπρουτινίμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η ρεμιμπρουτινίμη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο με νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να σπάζονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται για να διασφαλιστεί η ορθή χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρεμιμπρουτινίμη έχουν προκληθεί ήπιες έως μέτριες βλενογονοδερματικές αιμορραγίες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες περιπτώσεις σχετιζόταν με μωλωπισμό, όπως οι πετέχειες και η θλάση (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες με τη ρεμιμπρουτινίμη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της συγχορήγησης αντιθρομβωτικών παραγόντων με τη ρεμιμπρουτινίμη πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σημαντική αιμορραγία. Εάν υπάρχει υποψία σημαντικής αιμορραγίας, η θεραπεία με τη ρεμιμπρουτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά την επίλυση, η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει εάν αναμένεται το όφελος να υπερτερεί του κινδύνου.

Η διακοπή της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη συνιστάται για 3 έως 7 ημέρες πριν από χειρουργική επέμβαση και για 3 έως 7 ημέρες μετά από χειρουργική επέμβαση ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ρεμιμπρουτινίμης με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου ο εμβολιασμός με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια δε συστήνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ασφάλεια της ρεμιμπρουτινίμης με αδρανοποιημένα εμβόλια έχει μελετηθεί, συνεπώς μπορούν να χορηγηθούν αδρανοποιημένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ανοσολογική απόκριση στα αδρανοποιημένα εμβόλια, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη (από 1 εβδομάδα πριν τον προγραμματισμένο εμβολιασμό έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό) (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις

Η ρεμιμπρουτινίμη είναι ένα υπόστρωμα του ενζύμου 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4), επομένως υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4 ή ρυθμίζουν τη δραστηριότητά του (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 αυξάνει την έκθεση στη ρεμιμπρουτινίμη και κατά συνέπεια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες αντιδράσεις της ρεμιμπρουτινίμης. Η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μειώνει την έκθεση στη ρεμιμπρουτινίμη και κατά συνέπεια μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ρεμιμπρουτινίμης. Η συγχωρήγηση με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Συστήνεται να παρακολουθούνται συχνότερα οι ασθενείς για πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όταν η ρεμιμπρουτινίμη χρησιμοποιείται με υποστρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και υποστρώματα της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP) με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ρεμιμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρεμιμπρουτινίμης στο αίμα

CYP3A4 αναστολείς

Η συγχωρήγηση της ρεμιμπρουτινίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Η συγχωρήγηση της ριτοναβίρης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/P-gr, οδήγησε σε αύξηση της AUC της ρεμιμπρουτινίμης κατά 4,3 φορές και αύξηση της C_{max} κατά 3,3 φορές.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ρεμιμπρουτινίμης στο αίμα

CYP3A4 επαγωγείς

Η συγχωρήγηση της ρεμιμπρουτινίμης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται. Η συγχωρήγηση με καρβαμαζεπίνη (ισχυρός έως μέτριος επαγωγέας του CYP3A4) μείωσε την έκθεση της ρεμιμπρουτινίμης στο αίμα κατά 74% (C_{max}) και 78% (AUC).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από τη ρεμιμπρουτινίμη

Υποστώματα/Αναστολείς μεταφορέων

Συστήνεται να παρακολουθούνται οι ασθενείς πιο συχνά για πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη χρήση της ρεμιμπρουτινίμης με υποστώματα της P-gp και της BCRP με στενό θεραπευτικό δείκτη, ιδιαίτερα όταν ελάχιστες μεταβολές στη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η συγχορήγηση της διγοξίνης (ένα υπόστρομα της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη) με ρεμιμπρουτινίμη οδήγησε σε αύξηση της AUC της διγοξίνης κατά 1,4 φορές και σε αύξηση της C_{max} κατά 2,1 φορές. Η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης (ένα υπόστρομα της BCRP χωρίς στενό θεραπευτικό δείκτη) με ρεμιμπρουτινίμη οδήγησε σε αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,7 φορές και σε αύξηση της C_{max} κατά 1,6 φορές.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η επίδραση της χορήγησης ρεμιμπρουτινίμης (100 mg δύο φορές ημερησίως) στη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης (ένα ευαίσθητο υπόστρομα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της AUC της μιδαζολάμης κατά 43% και σε αύξηση της C_{max} κατά 27%. Η επίδραση της κλινικής δόσης της ρεμιμπρουτινίμης (25 mg δύο φορές ημερησίως) δεν μελετήθηκε και μπορεί να διαφέρει. Η ρεμιμπρουτινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με ταυτόχρονη χορήγηση των υποστωμάτων του CYP3A4 που έχουν στενούς θεραπευτικούς δείκτες (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, διγοξίνη, βαρφαρίνη, καρβαμαζεπίνη).

Από στόματος αντισυλληπτικά

Συγχορήγηση της ρεμιμπρουτινίμης δεν αναμένεται να έχει ανεπιθύμητο αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα των από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθυνιλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη (υποστώματα του CYP3A4) καθώς η έκθεσή τους δε μειώθηκε παρουσία της ρεμιμπρουτινίμης 100 mg δύο φορές την ημέρα (αύξηση της C_{max} κατά 1,28 και 1,36 φορές και αύξηση της AUC κατά 1,16 και 1,39 φορές, αντίστοιχα).

Επίδραση της ρεμιμπρουτινίμης στην ανοσολογική απόκριση σε εμβόλια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των ζώντων ή ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν ρεμιμπρουτινίμη και αυτά τα εμβόλια δεν πρέπει να συγχορηγούνται με τη ρεμιμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Βάσει μίας μελέτης ανοσολογικής απόκρισης εμβολιασμού σε υγιείς εθελοντές, μπορούν να χορηγηθούν αδρανοποιημένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη. Για τη βελτιστοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης σε αδρανοποιημένα εμβόλια, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη (από 1 εβδομάδα πριν από τον προγραμματισμένο εμβολιασμό έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό).

Μελέτη ανοσολογικής απόκρισης εμβολιασμού

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε υγιείς εθελοντές που λάμβαναν ρεμιμπρουτινίμη 100 mg δύο φορές ημερησίως, η ανοσολογική απόκριση σε αδρανοποιημένα εμβόλια δεν επηρεάστηκε σημαντικά όταν η ρεμιμπρουτινίμη διακόπηκε για 1 εβδομάδα πριν έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Ωστόσο, ταυτόχρονη θεραπεία με ρεμιμπρουτινίμη συσχετίστηκε με μείωση κατά 60% των ανταποκριτών στο ανεξάρτητο από T λεμφοκύτταρα πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο PPV23, με μείωση κατά 21% στην απόκριση της IgG στο εμβόλιο της αιμοκυανίνης του keyhole limpet (KLH) (νεοαντιγόνο εξαρτώμενο από T λεμφοκύτταρα), με συγκρίσιμα ποσοστά απόκρισης (μείωση 1 έως 14%) για τα 3 από τα 4 αντιγόνα του εμβολίου της γρίπης (εξαρτώμενο από T λεμφοκύτταρα) και με μείωση κατά 27% για το 1 από τα 4 αντιγόνα της γρίπης.

Επίδραση της ρεμιμπρουτινίμης σε αντιθρομβωτικούς παράγοντες

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση της ρεμιμπρουτινίμης με αντιπηκτικά. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι και τα οφέλη της συγχορήγησης αντιθρομβωτικών παραγόντων με τη ρεμιμπρουτινίμη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι που οδηγούν σε ποσοστά κύησης μικρότερα του 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ότι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ρεμιμπρουτινίμη είναι επιβλαβής για το αναπτυσσόμενο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρεμιμπρουτινίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Rhapsido δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεμιμπρουτινίμη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογννήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με ρεμιμπρουτινίμη και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της ρεμιμπρουτινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rhapsido δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (14,7%) όπως η ρινοφαρυγγίτιδα (6,6%) και η γρίπη (2,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ενέργειες. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού ¹	Πολύ συχνές
	Λοιμώξεις από ιό του έρπητα ²	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Μωλωπισμός Πετέχειες Θλάση ³ Εκχύμωση Πορφύρα	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές
	Αιμορραγία Αιματοουρία Επίσταξη Αιμορραγία επιπεφυκότα Αιμορραγία των ούλων	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος σε ράχη	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Συχνές
<p>* Μελέτες της CSU, φάσης III, 24 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο</p> <p>¹ Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού περιλαμβάνουν τους προτιμώμενους όρους: λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, οξεία κολπίτιδα, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, γρίπη H1N1, γρίπη, λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, αμυγδαλίτιδα βακτηριακή, βακτηριακή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού</p> <p>² Λοιμώξεις από ιό του έρπητα περιλαμβάνουν τους προτιμώμενους όρους: απλός έρπητας, έρπης ζωστήρας, στοματικός έρπης</p> <p>³ Η θλάση περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: θλάση, αυξημένη τάση για μωλωπισμό, αιμάτωμα</p>		

Το προφίλ ασφάλειας της ρεμιμπρουτινίμης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για έως 52 εβδομάδες στην REMIX-1 και REMIX-2 παρέμεινε σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Βλεννοδερματικά αιμορραγικά επεισόδια

Στην 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή περίοδο θεραπείας του συγκεντρωτικού συνόλου δεδομένων (μελέτες φάσης III REMIX-1 και REMIX-2), βλεννοδερματικά αιμορραγικά επεισόδια (αναφέρονται στον Πίνακα 1 στις «Αγγειακές διαταραχές») εμφανίστηκαν στο 7,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρεμιμπρουτινίμη. Τα πιο συχνά αναφερόμενα επεισόδια ήταν σχετιζόμενα με μωλωπισμό: πετέχειες (3,8%) και θλάση (2,3%). Συνολικά, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρεμιμπρουτινίμη, 92,0% αυτών των επεισοδίων ήταν ήπιας και 8,0% ήταν μέτριας σοβαρότητας. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 25 ημέρες και η διάμεση διάρκεια ήταν 22 ημέρες. Όλες οι περιπτώσεις υποχώρησαν αυθόρμητα χωρίς επιπλέον θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των βλεννοδερματικών αιμορραγικών επεισοδίων και χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων. Η συγχορήγηση της ρεμιμπρουτινίμης με αντιπηκτικά δεν επιτράπηκε στις κλινικές μελέτες, ενώ η συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (ακετυλοσαλικυλικό οξύ (≤ 100 mg/ημέρα) ή κλοπιδογρέλη (≤ 75 mg/ημέρα)) επιτράπηκε (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρεμιμπρουτινίμη, ποσοστό 0,5% παρουσίασε βλεννοδερματικά αιμορραγικά επεισόδια που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της ρεμιμπρουτινίμης και ποσοστό 1,0% οδηγήθηκε σε προσωρινή διακοπή της ρεμιμπρουτινίμης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες περιορισμού της δόσης με τη ρεμιμπρουτινίμη σε δόσεις έως 600 mg ημερησίως στις κλινικές μελέτες φάσης I. Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με ρεμιμπρουτινίμη δεν έχουν καθοριστεί και δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία της ρεμιμπρουτινίμης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα, ανάλογα με τις ανάγκες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, επιλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA60

Μηχανισμός δράσης

Η ρεμιμπρουτινίμη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK) που σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με ένα κατάλοιπο κυστεΐνης στο ενεργό κέντρο της BTK, οδηγώντας σε σταθερή απενεργοποίηση της BTK. Η θεραπευτική δράση της ρεμιμπρουτινίμης στη CSU επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής της αποκκίωσης των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων, συμπεριλαμβανομένης της απελευθέρωσης της ισταμίνης και άλλων προ-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, η οποία προκαλείται από παθογόνα IgE ή IgG που κατευθύνονται έναντι του FcεRI ή της IgE.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Οι επιδράσεις της ρεμιμπρουτινίμης στην παράταση του διαστήματος QTc προβλέφθηκαν μέσω της ανάλυσης συγκέντρωσης-QTc. Το ανώτερο όριο του 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης για την προβλεπόμενη μέση μεταβολή του QTcF ήταν κάτω από 10 msec στην αναμενόμενη C_{max} σε υπερθεραπευτικές εκθέσεις. Συνεπώς, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QTcF με τη θεραπευτική δόση της ρεμιμπρουτινίμης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρεμιμπρουτινίμης αξιολογήθηκαν σε δύο πανομοιότυπες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III (REMIX-1 και REMIX-2) σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη CSU παρά τη θεραπεία με δεύτερης γενιάς H1 αντισταμινικά.

Στις REMIX-1 και REMIX-2, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν είτε ρεμιμπρουτινίμη 25 mg είτε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, δύο φορές την ημέρα από στόματος κατά τη διπλά τυφλή περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων και συνέχισαν σε μία ανοιχτής επισήμανσης περίοδο θεραπείας 28 εβδομάδων κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ρεμιμπρουτινίμη 25 mg δύο φορές την ημέρα.

Οι REMIX-1 και REMIX-2 συμπεριέλαβαν συνολικά 925 ενήλικες ασθενείς διαγνωσμένους με CSU που ελέγχονταν ανεπαρκώς παρά τη θεραπεία με την τυπική δόση ενός δεύτερης γενιάς H1 αντισταμινικού όπως ορίζεται από την παρουσία κνησμού και πομφών για ≥ 6 συνεχόμενες εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς απαιτείτο να έχουν μία εβδομαδιαία βαθμολογία ενεργότητας της κνίδωσης (UAS7) ≥ 16 (εύρος 0 έως 42), μία εβδομαδιαία βαθμολογία βαρύτητας κνησμού (ISS7) ≥ 6 (εύρος 0 έως 21) και μία εβδομαδιαία βαθμολογία βαρύτητας πομφών (HSS7) ≥ 6 (εύρος 0 έως 21) για 7 ημέρες πριν από την τυχαιοποίηση. Επιπρόσθετα για όλους τους ασθενείς που λάμβαναν μία σταθερή δόση ενός δεύτερης γενιάς H1 αντισταμινικού (βασική θεραπεία), οι ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιήσουν κάποιο άλλο δεύτερης γενιάς H1 αντισταμινικό «ανάλογα με τις ανάγκες» (θεραπεία διάσωσης) σε δόσεις έως 4 φορές την τυπική δόση. Ασθενείς αποκλείστηκαν από τις μελέτες εάν είχαν ενδείξεις κλινικά σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου, σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, διαταραχές πήκτικότητας, ενεργή, χρόνια ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη, χρόνια ή οξεία ηπατική νόσο με ενδείξεις ενεργού ηπατίτιδας C ή B, ιστορικό νεφρικής νόσου, ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή ιστορικό κακοήθειας τα τελευταία 5 έτη.

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλά ισορροπημένα μεταξύ όλων των ομάδων. Στις REMIX-1 και REMIX-2, η διάμεση ηλικία ήταν 45 έτη (εύρος: 18-79 έτη) και 41 έτη (εύρος: 18-81 έτη), με 9,6% και 7,7% ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και 68,3% και 65,3% γυναίκες ασθενείς, αντίστοιχα. Οι ασθενείς είχαν ένα μέσο UAS7 30,28 και 29,99, ένα μέσο ISS7 14,59 και 14,15, και ένα μέσο HSS7 15,69 και 15,84, αντίστοιχα. Στην έναρξη, 63,4% και 59,1% των ασθενών είχε σοβαρή νόσο (UAS7 ≥ 28) και 35,1% και 38,7% είχε μέτρια νόσο (UAS7 >16 και <28), αντίστοιχα. 51,7% και 46,6% των ασθενών είχε προηγούμενο ιστορικό αγγειοιδήματος στις REMIX-1 και REMIX-2, αντίστοιχα. Ποσοστό 68,1% και 69,2% των ασθενών δεν είχαν προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες αντι-IgE στις REMIX-1 και REMIX-2, αντίστοιχα. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος προηγούμενος βιολογικός παράγοντας αντι-IgE ήταν η ομαλιζουμάμη (19,5% και 19,0% στις REMIX-1 και REMIX-2, αντίστοιχα).

Η αναφερόμενη μέση διάρκεια της CSU κατά την ένταξη στις ομάδες θεραπείας ήταν 6,6 και 5,2 έτη στις REMIX-1 και REMIX-2, αντίστοιχα, με 39,4% και 29,5% των ασθενών να έχουν διάρκεια CSU >5 έτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τις βασικές μελέτες ήταν:

- απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή του UAS7 την εβδομάδα 12.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τις βασικές μελέτες ήταν:

- απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή του ISS7 και HSS7 την εβδομάδα 12
- ποσοστό ασθενών που πέτυχαν καλά ελεγχόμενη νόσο (UAS7 ≤ 6) τις εβδομάδες 2 και 12
- ποσοστό ασθενών που πέτυχαν πλήρη απουσία κνησμού και πομφών (UAS7 = 0) την εβδομάδα 12
- ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία Δείκτη Ποιότητας Ζωής Δερματολογίας (DLQI) = 0-1 (ναι/όχι) την εβδομάδα 12
- αριθμός εβδομάδων με διατηρούμενο έλεγχο της ενεργότητας της νόσου (UAS7 ≤ 6) έως την εβδομάδα 12
- αριθμός εβδομάδων ελεύθερων αγγειοιδήματος (βαθμολογία εβδομαδιαίας δραστηριότητας αγγειοιδήματος [AAS7] = 0) έως την εβδομάδα 12.

Κλινική ανταπόκριση

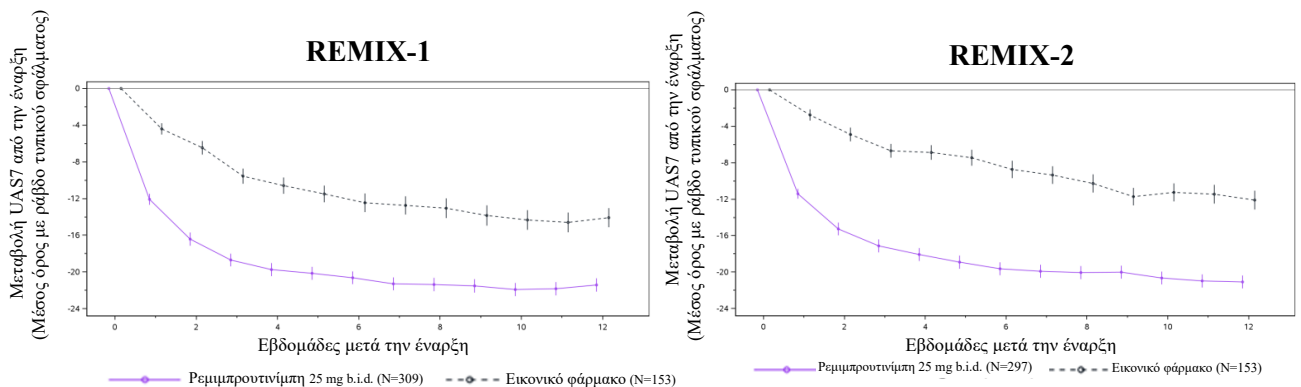
Στις δύο μελέτες REMIX-1 και REMIX-2, επιτεύχθηκαν το πρωταρχικό και όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία και καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές και κλινικά ουσιαστικές βελτιώσεις στα συμπτώματα κνησμού και πομφών σε ασθενείς που έλαβαν ρεμμπρουτινίμη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στην Εικόνα 1.

Πίνακας 2 Ευρήματα αποτελεσματικότητας στις REMIX-1 και REMIX-2 την εβδομάδα 12^{α,β}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Ρεμμπρουτινίμη (N=309)	Εικονικό φάρμακο (N=153)	Ρεμμπρουτινίμη (N=297)	Εικονικό φάρμακο (N=153)
Μεταβολή από την αρχική τιμή του UAS7 την εβδομάδα 12				
LS μέσος όρος (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS μέσος όρος (SE) CFB διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95% CI για τη διαφορά	-8,45, -4,00		-9,91, -5,46	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Μεταβολή από την αρχική τιμή του ISS7 την εβδομάδα 12				
LS μέσος όρος (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS μέσος όρος (SE) CFB διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95% CI για τη διαφορά	-3,70, -1,56		-4,29, -2,16	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Μεταβολή από την αρχική τιμή του HSS7 την εβδομάδα 12				
LS μέσος όρος (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS μέσος όρος (SE) CFB διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95% CI για τη διαφορά	-4,85, -2,36		-5,71, -3,23	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Ποσοστό ασθενών με UAS7 ≤6 την εβδομάδα 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Διαφορά θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	30,20		24,55	
(95% CI)	24,30, 36,10		18,31, 30,80	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Ποσοστό ασθενών με UAS7 ≤6 την εβδομάδα 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Διαφορά θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	25,44		27,61	
(95% CI)	16,48, 34,39		19,14, 36,08	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Ποσοστό ασθενών με UAS7 = 0 την εβδομάδα 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Διαφορά θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	20,55		21,60	
(95% CI)	13,35, 27,75		15,10, 28,10	
p-τιμή	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Ρεμιμπρουτινίμη (N=309)	Εικονικό φάρμακο (N=153)	Ρεμιμπρουτινίμη (N=297)	Εικονικό φάρμακο (N=153)
Ποσοστό ασθενών με βαθμολογία DLQI = 0-1 την εβδομάδα 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Διαφορά θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	17,65		18,21	
(95% CI)	9,14, 26,16		9,96, 26,45	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Σωρευτικός αριθμός εβδομάδων με UAS7 ≤6 μεταξύ της έναρξης και της εβδομάδας 12				
LS μέσος όρος (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Αναλογία ποσοστού	2,69		3,26	
(95% CI)	(2,01, 3,61)		(2,26, 4,71)	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
Σωρευτικός αριθμός εβδομάδων με AAS7 = 0 μεταξύ της έναρξης και της εβδομάδας 12				
LS μέσος όρος (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Αναλογία ποσοστού	1,25		1,32	
(95% CI)	(1,12, 1,41)		(1,17, 1,49)	
p-τιμή	<0,001		<0,001	
LS μέσος όρος: Μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, SE: τυπικό σφάλμα, CFB: μεταβολή από την αρχική τιμή, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, p-τιμή: μονόπλευρη p-τιμή, UAS7: εβδομαδιαία βαθμολογία ενεργότητας της κνίδωσης, βαθμός ISS7: εβδομαδιαία βαθμολογία βαρύτητας κνησμού, HSS7: εβδομαδιαία βαθμολογία βαρύτητας πομφών, DLQI: Δείκτης Ποιότητας Ζωής Δερματολογίας, AAS7: βαθμολογία εβδομαδιαίας δραστηριότητας αγγειοιδήματος.				
^α Όλα τα καταληκτικά σημεία με ονομαστική μονόπλευρη p-τιμή<0,001				
^β Ένα καταληκτικό σημείο από την εβδομάδα 2 (όλα τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία είναι από την εβδομάδα 12)				

Εικόνα 1 Μέσος όρος μεταβολής στην UAS7 από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 στη REMIX-1 και τη REMIX-2 (παρατηρηθέντα δεδομένα)



b.i.d. = δύο φορές την ημέρα

Οι αναλύσεις υποομάδων κατέδειξαν σταθερό θεραπευτικό όφελος με τη ρεμιμπρουτινίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένης της προηγούμενης έκθεσης σε βιολογικούς παράγοντες αντι-IgE και των επιπέδων ολικής IgE.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rhapsido σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην CSU (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεμιμπρουτινίμη απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει C_{max} στο αίμα περίπου 1 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν (0,5 mg έως 600 mg). Η απορρόφηση θεωρείται ως επί το πλείστον πλήρης (86,9%). Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 33,8%.

Επίδραση της τροφής

Η AUC της ρεμιμπρουτινίμης αυξήθηκε κατά 33% και η C_{max} μειώθηκε κατά 5%, αντίστοιχα, μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας μετά τη χορήγηση της ρεμιμπρουτινίμης. Η ρεμιμπρουτινίμη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ρεμιμπρουτινίμη κατανέμεται εύκολα στα αιμοσφαίρια με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,813. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται σε 95,4% χωρίς εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK), ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 58 λίτρα (κεντρικό διαμέρισμα) και 1.180 λίτρα (περιφερικό διαμέρισμα).

Βιομετασχηματισμός

Η ρεμιμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, οδηγώντας στον σχηματισμό 18 ανενεργών μεταβολιτών, όλοι σε μικρές ποσότητες στην κυκλοφορία. Η ρεμιμπρουτινίμη ήταν η πιο άφθονη ένωση στο αίμα (16,7%).

In vitro μελέτες

Ο *in vitro* μεταβολισμός του CYP καθοδηγείται κυρίως από το CYP3A4. Τα *in vitro* δεδομένα έδειξαν ότι η ρεμιμπρουτινίμη είναι υπόστρωμα της P-gp.

Αποβολή

Η ρεμιμπρουτινίμη έχει μέσο όρο χρόνου ημίσειας ζωής που κυμαίνεται μεταξύ 1 και 2 ωρών στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η μέση φαινομενική από στόματος κάθαρση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CL_{ss}/F), όπως προσδιορίστηκε μέσω της ανάλυσης PopPK, είναι 160 λίτρα/ώρα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 100 mg [^{14}C]-ρεμιμπρουτινίμης, η αποβολή της ραδιενέργειας (ρεμιμπρουτινίμη και μεταβολίτες) ήταν περίπου 72,9% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και 27,1% στα ούρα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης ρεμιμπρουτινίμης μετά την από στόματος χορήγηση ήταν κάτω από το 1% της δόσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρεμιμπρουτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου γραμμική στο εύρος συνολικής ημερήσιας δόσης από 10 έως 200 mg.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Τα κλινικά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα (PK/PD) εκτίμησαν ότι η πληρότητα της BTK $\geq 96\%$ στο αίμα διατηρήθηκε στη διάρκεια της ημέρας με τη χορήγηση ρεμιμπρουτινίμης 25 mg δύο φορές την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η PopPK ανάλυση έδειξε ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της ηλικίας (18 έως 80 ετών), του φύλου (63,5% γυναίκες και 36,5% άνδρες), του γένους/της εθνικότητας (59,3% Μη Ασιάτες, 8,8% Κινέζοι από την ηπειρωτική Κίνα, 12,2% Ιάπωνες, και 19,7% Άλλοι Ασιάτες) και του σωματικού βάρους (39 έως 162 kg, μέσο βάρος 74,8 kg) στην PK της ρεμιμπρουτινίμης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ρεμιμπρουτινίμης δεν έχουν αξιολογηθεί σε ειδική κλινική μελέτη. Σε μία ανάλυση PopPK, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική σχέση μεταξύ των δεικτών νεφρικής λειτουργίας και της φαρμακοκινητικής της ρεμιμπρουτινίμης. Στην ανάλυση PopPK, το 19,3%, το 2,2% και το 0,1% των συμμετεχόντων είχαν ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η C_{max} και η AUC της ρεμιμπρουτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν 1,85 φορές και 2,15 φορές σε συμμετέχοντες με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία A), 1,65 φορές και 2,07 φορές σε συμμετέχοντες με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία B), και 1,99 φορές και 3,12 φορές σε συμμετέχοντες με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία C), αντίστοιχα, σε σχέση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία μετά από χορήγηση από στόματος δόσης 25 mg ρεμιμπρουτινίμης δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη δέσμευση πρωτεϊνών από τη ρεμιμπρουτινίμη στους συμμετέχοντες με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με ρεμιμπρουτινίμη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ρεμιμπρουτινίμη ανέστειλε τις πρωτογενείς αντιδράσεις αντισωμάτων σε φαρμακολογικές μελέτες σε τρωκτικά και αύξησε τον χρόνο ουραίας αιμορραγίας επίμυων σε αξιολογήσεις αιμόστασης. Οι παρατηρήσεις αυτές, οι οποίες σημειώθηκαν σε φαρμακολογικά και κλινικά σχετικές εκθέσεις, θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με τις επιδράσεις της ρεμιμπρουτινίμης σε συγκεκριμένες λειτουργίες Β κυττάρων και αιμοπεταλίων, αντίστοιχα. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, καρκινογόνου δράσης, και φωτοτοξικότητας.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (EFD) σε έγκυους κονίκλους, παρατηρήθηκαν αυξημένες εξωτερικές δυσμορφίες των εμβρύων (ανοιχτά/αδιαφανή μάτια, μικρές γνάθοι, υπερέκταση των πρόσθιων άκρων) και μητρική τοξικότητα (παροδική μείωση της πρόσληψης τροφής και ανεπιθύμητα κλινικά σημεία) σε περίπου 141 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) των 25 mg δύο φορές την ημέρα με περιθώριο ασφάλειας βάσει του επιπέδου μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης επίδρασης (NOAEL) 23 φορές την MRHD των 25 mg δύο φορές την ημέρα σύμφωνα με την AUC. Τα ευρήματα στα έμβρυα θεωρήθηκαν απίθανο να οφείλονται δευτερογενώς στη μητρική τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην EFD των επίμυων, με περιθώριο ασφάλειας βάσει NOAEL 126 φορές σε όρους σταθεροποιημένης κατάστασης AUC σε σύγκριση με την ανθρώπινη έκθεση στην MRHD.

Σε μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης (PPND) σε επίμνες, η ρεμιμπρουτινίμη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρέασαν τα μητρικά ζώα (προθανάτια κατάσταση και κλινικά σημεία τοξικότητας, ελαφρώς μεγαλύτερη διάρκεια κύησης) και τους απογόνους έως την ημέρα γαλουχίας 1 (ελαφρώς αυξημένος μέσος αριθμός θνησιγενών, νεκρών ή αγνοούμενων νεογνών και μικρότερος μέσος αριθμός απογόνων), με περιθώριο ασφάλειας βάσει NOAEL για τα μητρικά ζώα και τους απογόνους περίπου 67 φορές την MRHD των 25 mg δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με την AUC. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους επιζώντες απογόνους που αναπτύχθηκαν έως την ενηλικίωση.

Σε μελέτη γονιμότητας σε επίμνες, η ρεμιμπρουτινίμη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε θηλυκούς ή αρσενικούς επίμνες έως και τις μέγιστες επιτευξιμες εκθέσεις, οι οποίες ήταν 79 και 15 φορές υψηλότερες από την MRHD των 25 mg δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με την AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κοποβιδόνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Rhapsido διατίθεται σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu (πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο/αλουμίνιο) με υπόστρωμα φύλλου αλουμινίου και είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 30, 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2024/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Veronškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rhapsido 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεμμπρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg ρεμμπρουτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Μην το σπάσετε, το θρυμματίζετε ή το μασάτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2024/001
EU/1/26/2024/002
EU/1/26/2024/003

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rhapsido 25 mg δισκία
ρεμμπρουτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rhapsido 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ρεμιμπρουτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rhapsido και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rhapsido
3. Πώς να πάρετε το Rhapsido
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rhapsido
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rhapsido και ποια είναι η χρήση του

Το Rhapsido περιέχει τη δραστική ουσία ρεμιμπρουτινίμη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK).

Το Rhapsido χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χρόνια (μακροχρόνια) αυθόρμητη κνίδωση (CSU) όταν η θεραπεία με αντιισταμινικά δεν λειτουργεί αρκετά καλά.

Σε ανθρώπους με CSU, τα συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν όταν το ανοσοποιητικό σύστημα (η φυσική άμυνα του σώματος) γίνει υπερδραστήριο. Ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ενεργοποιούν μία πρωτεΐνη που ονομάζεται τυροσινική κινάση του Bruton, η οποία προκαλεί πομφούς, κνησμό ή/και οίδημα. Η ρεμιμπρουτινίμη λειτουργεί μπλοκάροντας την BTK, κάτι που βοηθάει στην αναστολή της υπερδραστηριότητας των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και μειώνει την φλεγμονή, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα της CSU να είναι λιγότερο συχνά και λιγότερο σοβαρά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rhapsido

Μην πάρετε το Rhapsido

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεμιμπρουτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rhapsido:

- εάν έχετε ή είχατε ασυνήθιστο μωλωπισμό ή αιμορραγία, ή παίρνετε άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. παρακάτω παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Rhapsido».
- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rhapsido για ένα μικρό διάστημα πριν (3 έως 7 ημέρες) και μετά (3 έως 7 ημέρες) από τη χειρουργική σας επέμβαση.
- εάν εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή σχεδιάζετε να εμβολιαστείτε. Για συγκεκριμένους τύπους εμβολίων (γνωστά ως ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια) δεν συστήνεται να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rhapsido. Εάν λάβατε, ή σχεδιάζετε να λάβετε έναν άλλο τύπο εμβολίου (γνωστό ως αδρανοποιημένο εμβόλιο), ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Rhapsido για 1 εβδομάδα πριν και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.
- εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με το Rhapsido. Βλ. παρακάτω παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Rhapsido».

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rhapsido

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που δεν απαιτούν ιατρική συνταγή.

Το Rhapsido μπορεί να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραπάνω «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Περιλαμβάνονται οποιαδήποτε από τα ακόλουθα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του πόνου, τη μείωση του πυρετού ή την πρόληψη θρόμβων του αίματος, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θρόμβων του αίματος, όπως η κλοπιδογρέλη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος, όπως η βαρφαρίνη.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες του Rhapsido ή το Rhapsido μπορεί να αυξήσει τον δικό τους κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV, όπως η ριτοναβίρη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των καρδιακών προβλημάτων, όπως η διγοξίνη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης, όπως η ροσουβαστατίνη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για καταστολή ή για διαταραχές ύπνου, όπως η μιδαζολάμη.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα καθώς μπορεί να μειώσουν τη δραστηριότητα του Rhapsido:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων επιληπτικών κρίσεων, όπως η καρβαμαζεπίνη.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε κάνει πρόσφατα κάποιο εμβόλιο ή σχεδιάζετε να εμβολιαστείτε (βλ. παραπάνω «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η θεραπεία με Rhapsido δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες χωρίς τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης (έλεγχος γεννήσεων). Αυτό προκύπτει καθώς οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το Rhapsido μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος.

Μην θηλάζετε, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rhapsido και για μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το Rhapsido περνά στο μητρικό γάλα.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (έλεγχος γεννήσεων) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rhapsido και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ρωτήστε τον γιατρό σας για αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rhapsido δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Rhapsido περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Rhapsido

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 25 mg δύο φορές την ημέρα, μία το πρωί και μία το βράδυ.

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό.
- Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε το δισκίο πριν το καταπιείτε, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται από τον οργανισμό σας.
- Για να σας βοηθήσει να θυμάστε να παίρνετε το Rhapsido, πάρτε το την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Το Rhapsido μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Rhapsido και χειρουργική επέμβαση

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Rhapsido για 3 έως 7 ημέρες πριν και 3 έως 7 ημέρες μετά από οποιαδήποτε προγραμματισμένη ιατρική ή χειρουργική επέμβαση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rhapsido από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Rhapsido από όσα πρέπει, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Αν σας ζητηθεί να πάτε στο νοσοκομείο, πάρτε τη συσκευασία των δισκίων και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rhapsido

Εάν παραλείψετε μία δόση τότε πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rhapsido

Η διακοπή της θεραπείας με Rhapsido ενδέχεται να προκαλέσει επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της CSU. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Rhapsido εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού (λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα
- Πονοκέφαλος
- Μωλωπισμός
- Μικρές κόκκινες κηλίδες κάτω από το δέρμα (πετέχειες)
- Μωλωπισμός κάτω από το δέρμα (θλάση)
- Αιμορραγικό σημείο κάτω από το δέρμα με μπλε ή πορφυρή κηλίδα (εκχύμωση)
- Ροζ ή καφέ ούρα/αίμα στα ούρα (αιματουρία)
- Αίσθημα ασθένειας (ναυτία)
- Κοιλιακός πόνος
- Οσφυαλγία
- Πυρετός (πυρεξία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Ρινορραγία (επίσταξη)
- Πορφυρές ή κοκκινο-καφέ κηλίδες στο δέρμα (πορφύρα)
- Επίπεδη, έντονα κόκκινη κηλίδα στο λευκό μέρος του ματιού (αιμορραγία επιπεφυκότα)
- Ούλα που αιμορραγούν (αιμορραγία των ούλων)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rhapsido

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη αλουμινίου μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rhapsido

- Η δραστική ουσία είναι ρεμμπρουτινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg ρεμμπρουτινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, νάτριο λαουρυλοθειικό. Η επικάλυψη του δισκίου αποτελείται από πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, τάλκη, τιτανίου διοξειδίου (E171), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Rhapsido και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rhapsido διατίθεται σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένια δισκία των 25 mg. Τα δισκία είναι ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά και κυρτά. Φέρουν το «LV» στη μία πλευρά και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. Η διάμετρος του δισκίου είναι περίπου 7 mm.

Το Rhapsido διατίθεται σε κυψέλες και είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 30, 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένια δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Veronškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.