

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rhapsido 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de remibrutinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido recubierto con película, de color amarillo claro, redondo, curvado, con un diámetro de 6,7 a 7,6 mm, con la inscripción “LV” grabada en una cara y el logotipo de la compañía en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rhapsido está indicado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE) en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la urticaria crónica espontánea.

Posología

La dosis recomendada de remibrutinib es de 25 mg por vía oral dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche.

Si un paciente olvida una o más dosis de remibrutinib, se debe indicar al paciente que tome la siguiente dosis a la hora habitual. No se deben tomar dosis adicionales de remibrutinib para compensar las dosis olvidadas.

Se recomienda que los profesionales sanitarios reevalúen periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la UCE.

Interrupción de la dosis

Se recomienda interrumpir remibrutinib durante 3 a 7 días antes de una cirugía y durante 3 a 7 días después, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2). Se dispone de datos limitados sobre el uso de remibrutinib en paciente mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de remibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Rhapsido no se debe utilizar en lactantes y niños menores de 6 años debido al posible impacto desconocido sobre la maduración de la inmunidad humoral (p.ej. la generación de inmunoglobulinas protectoras y células B de memoria).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de remibrutinib en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Remibrutinib puede tomarse con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero con agua. Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar que se administra correctamente la dosis completa.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de hemorragia

Se han observado acontecimientos hemorrágicos mucocutáneos leves a moderados en pacientes tratados con remibrutinib. Los acontecimientos comunicados más frecuentemente fueron los relacionados con hematomas, tales como petequias y contusión (ver sección 4.8).

Los pacientes que reciben agentes antitrombóticos junto con remibrutinib pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Se deben considerar los riesgos y beneficios de la administración de agentes antitrombóticos junto con remibrutinib (ver sección 4.5).

Se debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica si presentan signos o síntomas que sugieran una hemorragia significativa. Si se sospecha que existe una hemorragia significativa, se debe interrumpir el tratamiento con remibrutinib. Una vez resuelta, se podrá reanudar el tratamiento si se considera que el beneficio esperado supera el riesgo.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con remibrutinib entre 3 y 7 días antes de una cirugía y hasta 3 y 7 días después, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado (ver sección 4.2).

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de remibrutinib con vacunas vivas o vivas atenuadas. Por tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento con remibrutinib (ver sección 4.5).

Se ha estudiado la seguridad de remibrutinib con vacunas no vivas, por lo que las vacunas no vivas se pueden administrar durante el tratamiento con remibrutinib. Para optimizar la respuesta inmunitaria a las vacunas no vivas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con remibrutinib (desde una semana antes de la vacunación prevista hasta dos semanas después de la misma) (ver sección 4.5).

Interacciones

Remibrutinib es un sustrato de la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por ello existe probabilidad de interacción con otros medicamentos que se administren concomitantemente y que se metabolicen por esta vía o modulen la actividad de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 incrementa la exposición a remibrutinib y, por tanto, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con remibrutinib. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5).

El uso concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 disminuye la exposición a remibrutinib y, en consecuencia, puede reducir la eficacia de remibrutinib. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Se recomienda monitorizar con mayor frecuencia a los pacientes por aparición de posibles reacciones adversas cuando se utilice remibrutinib con sustratos de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) con un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5).

Excipiente con efecto conocido

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Remibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4.

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de remibrutinib

Inhibidores del CYP3A4

Se debe evitar la administración conjunta de remibrutinib con inhibidores potentes del CYP3A4. La administración conjunta de ritonavir, un inhibidor potente del CYP3A4/P-gp, provocó un aumento de 4,3 veces en el AUC y de 3,3 veces en la C_{max} de remibrutinib.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de remibrutinib

Inductores del CYP3A4

Se debe evitar la administración conjunta de remibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4. La administración conjunta de carbamazepina (inductor potente a moderado del CYP3A4) disminuyó la exposición sanguínea al remibrutinib en un 74% (C_{max}) y un 78% (AUC).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por remibrutinib

Sustratos/inhibidores del transporte

Se recomienda monitorizar con mayor frecuencia a los pacientes por aparición de posibles reacciones adversas al utilizar remibrutinib con sustratos P-gp y BCRP con estrecho margen terapéutico, especialmente donde cambios mínimos en la concentración pueden producir reacciones adversas. La administración conjunta de digoxina (un sustrato P-gp con un estrecho margen terapéutico) con remibrutinib, provocó un aumento de 1,4 veces en el AUC y de 2,1 veces en la C_{max} de digoxina. La administración conjunta de rosuvastatina (un sustrato de la BCRP sin estrecho margen terapéutico) con remibrutinib produjo un aumento de 1,7 veces en el AUC y de 1,6 veces en la C_{max} de rosuvastatina.

En un estudio de interacciones farmacológicas, el efecto de la administración de remibrutinib (100 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de midazolam (sustrato sensible al CYP3A4) dio lugar a un aumento del 43% en el AUC y un aumento del 27% en la C_{max} de midazolam. No se ha estudiado el efecto de la dosis clínica de remibrutinib (25 mg dos veces al día) y puede ser diferente. No se debe usar remibrutinib con sustratos de CYP3A4 que tengan un estrecho margen terapéutico (p.ej. ciclosporina, tacrolimus, digoxina, warfarina, carbamazepina).

Anticonceptivos orales

No se espera que la administración conjunta de remibrutinib tenga un impacto adverso en la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel (sustratos del CYP3A4), ya que su exposición no disminuyó en presencia de remibrutinib 100 mg dos veces al día (aumento de 1,28 y 1,36 veces en el C_{max} y un aumento de 1,16 y 1,39 veces en el AUC, respectivamente).

Efecto de remibrutinib sobre la respuesta inmunitaria a las vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes que reciben remibrutinib, por lo que estas vacunas no se deben administrar junto con remibrutinib (ver sección 4.4).

Según un estudio de respuesta inmunitaria a la vacunación en voluntarios sanos, se pueden administrar vacunas no vivas durante el tratamiento con remibrutinib. Para optimizar la respuesta inmunitaria a las vacunas no vivas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con remibrutinib (desde una semana antes de la vacunación prevista hasta dos semanas después de la vacunación).

Estudio sobre la respuesta inmunitaria a la vacunación

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos en el que se administró remibrutinib 100 mg dos veces al día, la respuesta inmunitaria a vacunas no vivas no se vio significativamente afectada cuando se interrumpió remibrutinib durante una semana antes hasta dos semanas después de la vacunación. Sin embargo, el tratamiento concomitante con remibrutinib se asoció con una reducción del 60% en el porcentaje de respondedores a la vacuna PPV23 polisacárida independiente de células T, una reducción del 21% en la respuesta de IgG a la vacuna de hemocianina de lapa (KLH, por sus siglas en inglés) (neoantígeno dependiente del células T), tasas de respuesta comparables (reducción del 1 al 14%) para 3 de los 4 antígenos de la vacuna de la gripe (dependiente de células T), y una reducción del 27% para 1 de los 4 antígenos de la vacuna de la gripe.

Efecto de remibrutinib sobre los agentes antitrombóticos

No hay datos disponibles sobre la administración conjunta de remibrutinib con anticoagulantes. Deben considerarse los riesgos y beneficios de la administración conjunta de agentes antitrombóticos con remibrutinib (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres sexualmente activas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que reduzcan la tasa de embarazos por debajo del 1%) durante el tratamiento con remibrutinib y durante al menos una semana después de la última dosis. Se debe informar a las mujeres en edad fértil que los estudios en animales han demostrado que remibrutinib es perjudicial para el feto en desarrollo (ver sección 5.3).

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de remibrutinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Rhapsido durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si remibrutinib/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con remibrutinib y durante 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto del remibrutinib en la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rhapsido sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las infecciones de las vías respiratorias altas (14,7%) como la nasofaringitis (6,6%) y la gripe (2,5%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Además, las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas*

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias altas ¹	Muy frecuente
	Infecciones por virus herpes ²	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos vasculares	Hematomas	Frecuente
	Petequias	Frecuente
Trastornos vasculares	Contusión ³	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
Trastornos vasculares	Púrpura	Poco frecuente
	Hemorragia	Frecuente
Trastornos vasculares	Hematuria	Frecuente
	Epistaxis	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia conjuntival	Poco frecuente
	Hemorragia gingival	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia	Frecuente
<p>* Estudios fase III de 24 semanas en UCE controlados con placebo</p> <p>¹ Las infecciones de las vías respiratorias altas incluyen los siguientes términos preferentes: infección de las vías respiratorias altas, sinusitis aguda, sinusitis crónica, gripe H1N1, gripe, laringitis, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección bacteriana de las vías respiratorias altas, infección vírica de las vías respiratorias altas.</p> <p>² Las infecciones por virus herpes incluyen los términos preferentes: herpes simple, herpes zoster, herpes oral.</p> <p>³ Contusión incluye como términos preferentes: contusión, aumento de la tendencia a los hematomas, hematoma.</p>		

El perfil de seguridad de remibrutinib en pacientes tratados hasta las 52 semanas en los estudios REMIX-1 y REMIX-2 se mantuvo consistente con las reacciones adversas notificadas en la Tabla 1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Episodios de hemorragia mucocutánea

En el periodo de tratamiento de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo, del conjunto de datos combinados (estudios fase III REMIX-1 y REMIX-2), las hemorragias mucocutáneas (enumeradas en la Tabla 1 como “Trastornos vasculares”) se produjeron en el 7,8% de los pacientes tratados con remibrutinib. Los acontecimientos notificados con más frecuencia estuvieron relacionados con hematomas: petequias (3,8%) y contusión (2,3%). En general, en los pacientes tratados con remibrutinib, el 92,0% de estos eventos fueron leves y el 8,0% moderados. La mediana del tiempo hasta su aparición fue de 25 días y la mediana de la duración fue de 22 días. Todos los casos se resolvieron espontáneamente sin tratamiento adicional. No se observó asociación entre los casos de hemorragia mucocutánea y recuentos de plaquetas bajos. En los estudios clínicos no se permitió la administración conjunta de remibrutinib con anticoagulantes, pero sí se permitió la administración conjunta con agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico [≤ 100 mg/día] o clopidogrel [≤ 75 mg/día]) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

En los pacientes tratados con remibrutinib, el 0,5% experimentó acontecimientos de hemorragia mucocutánea que produjeron la discontinuación de remibrutinib y en el 1,0% se produjo la interrupción del tratamiento con remibrutinib (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han observado acontecimientos adversos limitantes de la dosis con remibrutinib a dosis de hasta 600 mg al día en estudios clínicos fase I. No se han establecido los signos y síntomas de una sobredosis de remibrutinib y no existe un tratamiento específico para la sobredosis de remibrutinib.

En caso de sobredosis, se debe tratar al paciente de forma sintomática y se deben instaurar medidas de apoyo según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA60

Mecanismo de acción

Remibrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) que forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, lo que da lugar a una inactivación sostenida de la BTK. El efecto terapéutico de remibrutinib en la UCE se consigue mediante la inhibición de la degranulación de mastocitos y basófilos, incluyendo la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios, mediada por IgE o IgG patógenas dirigidas contra FcεRI o IgE.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Los efectos de remibrutinib sobre la prolongación del intervalo QTc se predijeron mediante el análisis de la concentración QTc. El límite superior del intervalo de confianza del 90% para el cambio medio previsto en el QTcF fue inferior a 10 mseg en la C_{max} esperada en exposiciones supratrapéuticas. Por lo tanto, no se espera una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTcF con la dosis terapéutica de remibrutinib.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de remibrutinib se evaluaron en dos estudios de fase III idénticos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (REMIX-1 y REMIX-2) en pacientes adultos con UCE controlada inadecuadamente a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1 de segunda generación.

En REMIX-1 y REMIX-2, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir remibrutinib 25 mg o placebo, respectivamente, dos veces al día por vía oral durante 24 semanas en el periodo de tratamiento doble ciego, y continuar durante un periodo de tratamiento abierto de 28 semanas en el que todos los pacientes recibieron remibrutinib 25 mg dos veces al día.

REMIX-1 y REMIX-2 incluyeron un total de 925 pacientes adultos diagnosticados de UCE no controlada adecuadamente a pesar del tratamiento con una dosis estándar de un antihistamínico H1 de segunda generación, definida por la presencia de prurito y habones durante ≥ 6 semanas consecutivas. Se requirió que todos los pacientes tuvieran una puntuación semanal de actividad de la urticaria (UAS7) ≥ 16 (rango de 0 a 42), una puntuación semanal de gravedad del prurito (ISS7) ≥ 6 (rango de 0 a 21) y una puntuación semanal de gravedad de los habones (HSS7) ≥ 6 (rango de 0 a 21) durante los 7 días previos a la aleatorización. Además de que todos los pacientes recibieron una dosis estable de un antihistamínico H1 de segunda generación (tratamiento de base), se permitió a los pacientes utilizar otro antihistamínico H1 de segunda generación “según necesidad” (tratamiento de rescate) en dosis de hasta 4 veces la dosis estándar. Se excluyó de estos estudios a los pacientes con evidencia de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, riesgo significativo de hemorragia, trastornos de la coagulación, infección crónica o recurrente activa, enfermedad hepática crónica o aguda con evidencia de hepatitis B o C activa, antecedentes de enfermedad renal, antecedentes de hemorragia gastrointestinal o antecedentes de neoplasia en los últimos 5 años.

Las características demográficas y basales estaban, en general, bien equilibradas en todos los grupos. En REMIX-1 y REMIX-2, la mediana de edad fue de 45 años (rango: 18-79 años) y 41 años (rango: 18-81 años), con un 9,6% y un 7,7% ≥ 65 años y un 68,3% y un 65,3% de pacientes mujeres, respectivamente. Los pacientes tenían una media de UAS7 de 30,28 y 29,99, una media de ISS7 de 14,59 y 14,15, y una media de HSS7 de 15,69 y 15,84, respectivamente. Al inicio del estudio, el 63,4% y el 59,1% de los pacientes presentaban una enfermedad grave (UAS7 ≥ 28) y el 35,1% y el 38,7% presentaban una enfermedad moderada (UAS7 > 16 y < 28), respectivamente. El 51,7% y el 46,6% de los pacientes habían tenido angioedema anteriormente en REMIX-1 y REMIX-2, respectivamente. El 68,1% y el 69,2% de los pacientes no habían recibido tratamiento biológico anti-IgE en REMIX-1 y REMIX-2, respectivamente. El tratamiento biológico anti-IgE previo más común fue el omalizumab (19,5% y 19,0% en REMIX-1 y REMIX-2, respectivamente).

La duración media de la UCE notificada en el momento de la inclusión en los grupos de tratamiento fue de 6,6 y 5,2 años en REMIX-1 y REMIX-2, respectivamente, con un 39,4% y 29,5% de pacientes que habían presentado una duración de la UCE > 5 años.

La variable principal de los estudios pivotaes fue:

- cambio absoluto respecto al valor basal en UAS7 en la semana 12.

Las variables secundarias de los estudios pivotaes fueron:

- cambio absoluto respecto al valor basal en ISS7 y HSS7 en la semana 12
- proporción de pacientes que alcanzaron buen control de la enfermedad (UAS7 ≤ 6) en las semanas 2 y 12
- proporción de pacientes que alcanzaron ausencia completa de prurito y habones (UAS7 = 0) en la semana 12
- proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) = 0-1 (sí/no) en la semana 12
- número de semanas con control sostenido de la actividad de la enfermedad (UAS7 ≤ 6) hasta la semana 12
- número de semanas libres de angioedema (puntuación semanal de actividad de angioedema [AAS7] = 0) hasta la semana 12.

Respuesta clínica

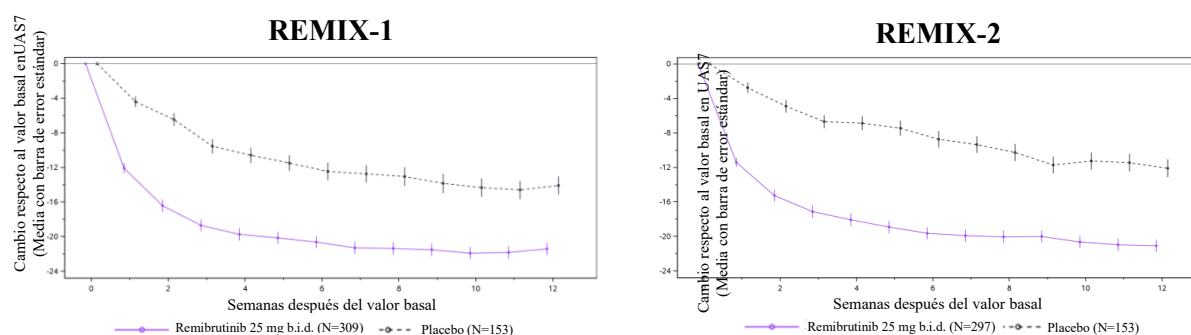
Tanto en REMIX-1 como en REMIX-2, se alcanzaron las variables primarias y secundarias, y se observaron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes de los síntomas de picor y habones en los pacientes tratados con remibrutinib en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los resultados se presentan en la Tabla 2 y Figura 1.

Tabla 2 Resultados de eficacia en REMIX-1 y REMIX-2 en la semana 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Cambio respecto al valor basal en UAS7 en la semana 12				
Media de MC (EE) CRVB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Diferencia de la media de MC (EE) CRVB vs placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
IC del 95% para la diferencia	-8,45, -4,00		-9,91, -5,46	
valor p	<0,001		<0,001	
Cambio respecto al valor basal en ISS7 en la semana 12				
Media de MC (EE) CRVB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Diferencia de la media de MC (EE) CRVB vs placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
IC del 95% para la diferencia	-3,70, -1,56		-4,29, -2,16	
valor-p	<0,001		<0,001	
Cambio respecto al valor basal en HSS7 en la semana 12				
Media de MC (EE) CRVB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Diferencia de la media de MC (EE) CRVB vs placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
IC del 95% para la diferencia	-4,85, -2,36		-5,71, -3,23	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporción de pacientes con UAS7 ≤6 en la semana 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Diferencia en el tratamiento vs placebo	30,20		24,55	
(IC del 95%)	24,30, 36,10		18,31, 30,80	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporción de pacientes con UAS7 ≤6 en la semana 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Diferencia en el tratamiento vs placebo	25,44		27,61	
(IC del 95%)	16,48, 34,39		19,14, 36,08	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporción de pacientes con UAS7 = 0 en la semana 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Diferencia en el tratamiento vs placebo	20,55		21,60	
(IC del 95%)	13,35, 27,75		15,10, 28,10	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporción de pacientes con respuesta DLQI = 0-1 en la semana 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Diferencia en el tratamiento vs placebo	17,65		18,21	
(IC del 95%)	9,14, 26,16		9,96, 26,45	
valor-p	<0,001		<0,001	
Número acumulado de semanas con UAS7 ≤6 entre el valor basal y la semana 12				
Media de MC (EE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Razón de tasas	2,69		3,26	
(IC del 95%)	(2,01, 3,61)		(2,26, 4,71)	
valor-p	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Número acumulado de semanas con AAS7 = 0 entre el basal y la semana 12				
Media de MC (EE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Razón de tasas	1,25		1,32	
(IC del 95%)	(1,12, 1,41)		(1,17, 1,49)	
valor-p	<0,001		<0,001	
Media de MC: Media de mínimos cuadrados, EE error estándar, CRVB: cambio respecto al valor basal, IC: intervalo de confianza, valor-p: valor-p unilateral, UAS7: puntuación semanal de actividad de la urticaria, ISS7: puntuación semanal de gravedad del prurito, HSS7: puntuación semanal de la gravedad de los habones, DLQI: Índice de Calidad de Vida en Dermatología, AAS7: puntuación semanal de actividad de angioedema.				
^a Todos los criterios de valoración con p nominal unilateral p<0,001				
^b Un criterio de valoración de la semana 2 (todos los demás criterios de valoración son de la semana 12)				

Figura 1 Cambio medio respecto al valor basal en UAS7 hasta la semana 12 en REMIX-1 y REMIX-2 (datos observados)



b.i.d. = dos veces al día

Los análisis de subgrupos demostraron un beneficio terapéutico consistente con remibrutinib frente a placebo en todos los subgrupos incluyendo la exposición previa a biológicos anti-IgE y nivel total de IgE.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Remibrutinib se absorbe rápidamente y alcanza la C_{max} en sangre aproximadamente 1 hora después de la administración en todas las dosis estudiadas (0,5 mg a 600 mg). Se considera que la absorción es prácticamente completa (86,9%). La biodisponibilidad oral absoluta es del 33,8%.

Efecto de la comida

El AUC del remibrutinib aumentó en un 33% y la C_{max} disminuyó en un 5%, respectivamente, con una comida rica en grasas en comparación con el estado de ayuno tras la administración de remibrutinib. Remibrutinib puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

Remibrutinib se distribuye fácilmente a las células sanguíneas con una relación sangre/plasma de 0,813. La unión a proteínas plasmáticas asciende al 95,4% independientemente de la concentración. Según los datos agrupados del análisis farmacocinético poblacional (PopPK), el volumen de distribución en estado estacionario fue de 58 litros (compartimento central) y 1 180 litros (compartimento periférico).

Biotransformación

Remibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4, lo que da lugar a la formación de 18 metabolitos inactivos, todos ellos en cantidades bajas en circulación. Remibrutinib fue el compuesto más abundante en sangre (16,7%).

Estudios *in vitro*

El metabolismo del CYP *in vitro* está impulsado predominantemente por el CYP3A4. Los datos *in vitro* mostraron que remibrutinib es un sustrato de la P-gp.

Eliminación

Remibrutinib tiene una vida media de eliminación que oscila entre 1 y 2 horas en estado estacionario. El aclaramiento oral aparente medio en estado estacionario (CL_{ss}/F), determinado mediante el análisis PopPK, es de 160 litros/h. Tras la administración intravenosa de 100 mg de (¹⁴C)-remibrutinib, la excreción de radiactividad (remibrutinib y metabolitos) fue aproximadamente del 72,9% de la dosis administrada en las heces y del 27,1% en la orina. La excreción renal de remibrutinib inalterado tras la administración oral fue inferior al 1% de la dosis.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética del remibrutinib en estado estacionario es aproximadamente lineal en el rango de dosis diarias totales de 10 a 200 mg.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Los datos clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) estimaron una ocupación de BTK $\geq 96\%$ en sangre mantenida a lo largo de todo el día con remibrutinib 25 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales

El análisis PopPK mostró que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad (18 a 80 años), el sexo (63,5% mujeres y 36,5% hombres), la raza/etnia (59,3% no asiáticos, 8,8% chinos continentales, 12,2% japoneses y 19,7% otros asiáticos) y el peso corporal (39 a 162 kg; media de 74,8 kg) sobre la farmacocinética del remibrutinib.

Insuficiencia renal

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del remibrutinib en un estudio clínico específico. En un análisis PopPK, no se observó ninguna relación clínicamente significativa entre las pruebas de función renal y la farmacocinética del remibrutinib. En el análisis PopPK, el 19,3%, el 2,2% y el 0,1% de los sujetos presentaban insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

Insuficiencia hepática

La C_{max} y el AUC del remibrutinib en estado estacionario aumentaron 1,85 y 2,15 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), 1,65 veces y 2,07 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), y 1,99 veces y 3,12 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal tras una dosis oral de 25 mg de remibrutinib dos veces al día. No se observaron cambios en la unión a proteínas del remibrutinib en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos con función hepática normal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con remibrutinib en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Remibrutinib inhibió las respuestas de anticuerpos primarios en estudios farmacológicos con roedores y aumentó el tiempo de sangrado de la cola de las ratas en las evaluaciones de hemostasia. Estas observaciones, que se produjeron con exposiciones farmacológicamente y clínicamente relevantes, se consideraron relacionadas con los efectos del remibrutinib sobre funciones específicas de las células B y las plaquetas, respectivamente. Los datos de estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales adicionales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y fototoxicidad.

Toxicidad reproductiva

En estudios de desarrollo embrionario-fetal (EFD, por sus siglas en inglés) en conejas gestantes, se observó un aumento de las malformaciones externas fetales (ojos abiertos/opacos, mandíbulas pequeñas, hiperflexión de las extremidades anteriores) y toxicidad materna (reducción transitoria del consumo de alimentos y signos clínicos adversos) a aproximadamente 141 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 25 mg dos veces al día, con un margen de seguridad basado en el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) de 23 veces la MRHD de 25 mg dos veces al día, basado en el AUC. Se consideró poco probable que los hallazgos fetales fueran secundarios a la toxicidad materna. No se observaron efectos sobre la EFD en ratas, con un margen de seguridad basado en el NOAEL de 126 veces en términos de AUC en estado estacionario en comparación con la exposición humana a la MRHD.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal (PPND, por sus siglas en inglés) en ratas, remibrutinib indujo efectos adversos que afectaron a las madres (estado moribundo y signos clínicos de toxicidad, gestaciones ligeramente más largas) y a las crías hasta el día 1 de lactancia (número medio ligeramente superior de crías nacidas muertas, muertas o desaparecidas y tamaño medio de la camada más pequeño), con un margen de seguridad basado en el NOAEL para las madres y las crías de aproximadamente 67 veces la MRHD de 25 mg dos veces al día basado en el AUC. No se observaron efectos adversos en las crías supervivientes que llegaron a la edad adulta.

En un estudio de fertilidad en ratas, remibrutinib no afectó a la fertilidad de las ratas hembras o machos hasta las exposiciones máximas alcanzables, 79 y 15 veces superiores a la MRHD de 25 mg dos veces al día, según el AUC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Celulosa microcristalina
Copovidona
Croscarmelosa sódica
Estearil fumarato sódico
Lauril sulfato sódico

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico
Macrogol 4000
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rhapsido se presenta en blísteres PA/alu/PVC/alu (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) con una lámina de aluminio de cierre y está disponible en envases que contienen 30, 60 o 180 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2024/001-003

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rhapsido 25 mg comprimidos recubiertos con película
remibrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de remibrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
No partir, triturar ni masticar.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2024/001	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2024/002	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2024/003	180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rhapsido 25 mg comprimidos
remibrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rhapsido 25 mg comprimidos recubiertos con película remibrutinib

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Rhapsido y para qué se utiliza

Rhapsido contiene el principio activo remibrutinib, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

Rhapsido se utiliza para tratar a adultos con urticaria crónica (de larga duración) espontánea (UCE) cuando el tratamiento con antihistamínicos no funciona lo suficientemente bien.

En las personas con UCE, los síntomas pueden aparecer cuando el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) se vuelve demasiado activo. Algunas células del sistema inmunitario activan una proteína llamada tirosina quinasa de Bruton (BTK), lo que provoca habones, picor y/o hinchazón. Remibrutinib actúa bloqueando la BTK, lo que ayuda a evitar que estas células se vuelvan hiperactivas y reduce la inflamación, haciendo que los síntomas de la UCE sean menos frecuentes y menos intensos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rhapsido

No tome Rhapsido

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Rhapsido:

- si tiene o ha tenido alguna vez hematomas o sangrado inusuales, o si está tomando algún medicamento que pueda aumentar su riesgo de sangrado. Consulte la sección “Otros medicamentos y Rhapsido” más abajo.

- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o tiene previsto someterse a una. Su médico puede pedirle que deje de tomar Rhapsido durante un breve periodo antes (de 3 a 7 días) y después (de 3 a 7 días) de la cirugía.
- si se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse. Algunos tipos de vacunas (conocidas como vacunas vivas o vivas atenuadas) no se recomiendan durante el tratamiento con Rhapsido. Si ya se ha vacunado, o tiene previsto recibir otro tipo de vacuna (conocida como vacuna no viva), su médico puede pedirle que deje de tomar Rhapsido durante 1 semana antes y 2 semanas después de la vacunación.
- si está utilizando otros medicamentos, ya que podrían interactuar con Rhapsido. Consulta la sección “Otros medicamentos y Rhapsido” más abajo.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Rhapsido

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo los medicamentos obtenidos sin receta.

Rhapsido puede hacer que sangre con más facilidad. Esto significa que debe informar a su médico si toma algún otro medicamento o complemento que pueda aumentar su riesgo de sangrado (ver “Advertencias y precauciones” más arriba). Esto incluye cualquiera de los siguientes:

- medicamentos utilizados para aliviar el dolor, reducir la fiebre o prevenir la formación de coágulos sanguíneos, como el ácido acetilsalicílico.
- medicamentos utilizados para tratar los coágulos sanguíneos, como clopidogrel.
- medicamentos utilizados para fluidificar la sangre, como warfarina.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos porque pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de Rhapsido, o Rhapsido puede aumentar el riesgo de efectos adversos de ellos:

- medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH, como ritonavir.
- medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos, como la digoxina.
- medicamentos utilizados para tratar el colesterol alto, como la rosuvastatina.
- medicamentos utilizados para sedación o alteraciones del sueño, como midazolam.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos ya que pueden disminuir la eficacia de Rhapsido:

- medicamentos utilizados para tratar ciertos tipos de convulsiones, como la carbamazepina.

Informe a su médico o farmacéutico si se ha vacunado recientemente o planea vacunarse (ver “Advertencias y precauciones” más arriba).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el tratamiento con Rhapsido durante el embarazo ni en mujeres que puedan quedarse embarazadas y no utilicen un método anticonceptivo eficaz (control de la natalidad). Esto se debe a que estudios en animales han demostrado que Rhapsido puede causar daño al feto.

No dé el pecho durante el tratamiento con Rhapsido y durante una semana después de interrumpir el tratamiento, ya que se desconoce si Rhapsido se transmite a la leche materna.

Si es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rhapsido y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos eficaces.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Rhapsido sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Rhapsido contiene sodio

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

3. Cómo tomar Rhapsido

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

La dosis recomendada es de un comprimido de 25 mg dos veces al día, uno por la mañana y otro por la tarde.

- Trague el comprimido entero con agua.
- No partir, triturar ni masticar el comprimido antes de tragarlo, ya que esto podría alterar la cantidad de medicamento que llega al organismo.
- Para ayudarle a recordar que debe tomar Rhapsido, tómelo a la misma hora todos los días.
- Rhapsido se puede tomar con o sin alimentos.

Rhapsido y cirugía

Informe a su médico si se ha sometido recientemente a una cirugía o si tiene previsto someterse a una. Es posible que su médico le pida que deje de tomar Rhapsido entre 3 y 7 días antes y entre 3 y 7 días después de cualquier procedimiento médico o quirúrgico programado.

Si toma más Rhapsido del que debe

Si toma más Rhapsido del que debe, consulte a un médico inmediatamente. Si le indican que acuda al hospital, lleve consigo el envase de comprimidos y este prospecto.

Si olvida tomar Rhapsido

Si olvida una dosis, debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Rhapsido

Interrumpir su tratamiento con Rhapsido puede provocar que vuelvan a aparecer los síntomas de la UCE. No interrumpa el tratamiento con Rhapsido a no ser que su médico se lo indique.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Todos los efectos adversos siguientes son leves o moderados.

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

- Infecciones de nariz y garganta (infecciones del tracto respiratorio superior)

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección por el virus del herpes
- Dolor de cabeza
- Hematomas

- Pequeñas manchas rojas bajo la piel (petequias)
- Hematomas debajo de la piel (contusión)
- Mancha sangrante debajo de la piel con un parche azul o violáceo (equimosis)
- Orina rosada o marrón/sangre en la orina (hematuria)
- Sentirse mal (náuseas)
- Dolor abdominal
- Dolor de espalda
- Fiebre (pirexia)

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Sangrado nasal (epistaxis)
- Manchas moradas o rojizas en la piel (púrpura)
- Mancha plana de color rojo brillante en la parte blanca del ojo (hemorragia conjuntival)
- Sangrado de las encías (hemorragia gingival).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rhapsido

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rhapsido

- El principio activo es remibrutinib. Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de remibrutinib.
- Los demás componentes son manitol, celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica, estearil fumarato sódico, lauril sulfato sódico. El recubrimiento del comprimido está compuesto de alcohol polivinílico, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Rhapsido se presenta como comprimidos recubiertos con película de 25 mg. Los comprimidos son de color amarillo claro, redondos y curvados. Tienen “LV” grabada en una cara y el logotipo de la compañía en la otra. El diámetro del comprimido es de aproximadamente 7 mm.

Rhapsido se presenta en blísteres y está disponible en envases que contienen 30, 60 o 180 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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