

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rhapsido 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg remibrutiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helekollane, ümmargune, kumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 6,7 kuni 7,6 mm, mille ühel küljel on pimestrukis „LV“ ja teisel küljel ettevõtte logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rhapsido on näidustatud kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on ebapiisav ravivastus H1-antihistamiinidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama arst, kellel on kroonilise spontaanse urtikaaria diagnoosimise ja ravi kogemus.

Annustamine

Remibrutiniibi soovitatav annus on 25 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul.

Kui patsiendil jääb vahele üks või rohkem remibrutiniibi annust, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks järgmise annuse tavapärasel ettenähtud ajal. Remibrutiniibi täiendavaid annuseid ei tohi võtta, kui annus või annused jäävad vahele.

Ravimi väljakirjutajal soovitatakse perioodiliselt hinnata, kas ravi jätkamine on endiselt vajalik. Patsientidel, kellel ei ole 24-nädalase kroonilise spontaanse urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU) ravi järel ravivastust täheldatud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Ravi katkestamine

Soovitatav on katkestada remibrutiniibi manustamine 3...7 päeva enne operatsiooni ja 3...7 päeva pärast operatsiooni sõltuvalt operatsiooni tüübist ning verejooksuriskist (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Andmed remibrutiniibi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Remibrutiniibi ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rhapsidot ei tohi kasutada imikutel ja alla 6-aastastel lastel, sest puudub teave selle võimaliku mõju kohta humoraalse immuunsuse küpsemisele (nt kaitsvate immunoglobuliinide ja mälu-B-rakkude teke).

Remibrutiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 6...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Remibrutiniibi võib võtta koos toiduga või ilma. Patsientidele tuleb selgitada, et nad neelaksid tableti alla tervelt koos vähese veega. Kogu annuse õige manustamise tagamiseks ei tohi tablette poolitada, purustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksu risk

Remibrutiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud kergeid kuni mõõdukaid limaskesta- ja nahaaluseid verejooksu juhtumeid. Kõige sagedamini teatatud juhtumid olid verevalumitega seotud, näiteks petehhiad ja kontusioon (vt lõik 4.8)

Patsientidel, kes kasutavad antitrombootilisi ravimeid koos remibrutiniibiga võib verejooksu risk suureneda. Antitrombootiliste ravimite koosmanustamisel remibrutiniibiga tuleb kaaluda saadavat riski ja kasu (vt lõik 4.5).

Patsiente tuleb juhendada pöörduma arsti poole, kui ilmnevad nähud või sümptomid, mis viitavad tõsisele verejooksule. Kui kahtlustatakse tõsist verejooksu, tuleb ravi remibrutiniibiga katkestada. Pärast sümptomite taandumist võib ravi jätkata, kui eeldatav kasu kaalub üles riskid.

Ravi katkestamist remibrutiniibiga soovitatakse 3...7 päeva enne operatsiooni ja 3...7 päeva pärast operatsiooni, sõltuvalt operatsiooni tüübist ja verejooksu riskist (vt lõik 4.2)

Vaktsineerimised

Remibrutiniibi ohutust elus või nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole uuritud. Ravi ajal remibrutiniibiga ei ole seetõttu vaktsineerimine elus või nõrgestatud elusvaktsiinidega soovitatav (vt lõik 4.5).

Remibrutiniibi ohutust inaktiveeritud vaktsiinidega on uuritud, seetõttu võib inaktiveeritud vaktsiine manustada ravi ajal remibrutiniibiga. Immuunvastuse optimeerimiseks inaktiveeritud vaktsiinidele tuleks kaaluda ravi katkestamist (üks nädal enne kavandatud vaktsineerimist kuni kaks nädalat pärast vaktsineerimist) (vt lõik 4.5).

Koostoimed

Remibrutiniib on tsütokroom P450 ensüümi 3A4 (CYP3A4) substraat, seetõttu võib esineda koostoimeid teiste samaaegselt manustatavate ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu või mõjutavad selle ensüümi aktiivsust (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega suurendab remibrutiniibi ekspositsiooni ja võib seetõttu suurendada kõrvaltoimete riski. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset manustamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijatega vähendab remibrutiniibi ekspositsiooni ja võib seetõttu vähendada remibrutiniibi efektiivsust. Samaaegset manustamist mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Remibrutiniibi kasutamisel koos P-glükoproteiini (P-gp) substraatide ja kitsa terapeutilise vahemikuga rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraatidega on soovitatav patsiente sagedamini jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Remibrutiniib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu.

Toimeained, mis võivad suurendada remibrutiniibi kontsentratsiooni veres

CYP3A4 inhibiitorid

Remibrutiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida. Tugeva CYP3A4/P-gp inhibiitori ritonaviiri koosmanustamine põhjustas remibrutiniibi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) 4,3-kordse ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) 3,3-kordse suurenemise.

Toimeained, mis võivad vähendada remibrutiniibi kontsentratsiooni veres

CYP3A4 indutseerijad

Remibrutiniibi samaaegset manustamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida. Karbamasepiini (tugev kuni mõõdukas CYP3A4 indutseerija) koosmanustamine vähendas remibrutiniibi ekspositsiooni veres 74% (C_{max}) ja 78% (AUC).

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib remibrutiniib mõjutada

Transpordi substraadid/inhibiitorid

Remibrutiniibi manustamisel koos P-gp ja BCRP substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik, on soovitatav patsiente sagedamini jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes, eriti juhul, kui minimaalsed kontsentratsioonimuutused võivad põhjustada kõrvaltoimeid. Remibrutiniibi samaaegne manustamine digoksiiniga (kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraat) põhjustas digoksiini AUC 1,4-kordse ja C_{max} -i 2,1-kordse suurenemise. Remibrutiniibi samaaegne manustamine rosuvastatiiniga (laia terapeutilise vahemikuga BCRP substraat) põhjustas rosuvastatiini AUC suurenemise 1,7 korda ja C_{max} -i suurenemise 1,6 korda.

Ravimite koostoime uuringus leiti, et remibrutiniibi manustamise (100 mg kaks korda ööpäevas) mõju tõttu midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) farmakokineetikale suurenes midasolaami AUC 43% ja C_{max} 27%. Remibrutiniibi kliinilise annuse (25 mg kaks korda ööpäevas) mõju ei uuritud ning see võib erineda. Remibrutiniibi ei tohi samaaegselt manustada CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsüklosporiin, takroliimus, digoksiin, varfariin, karbamasepiin).

Suukaudsed kontratseptiivid

Remibrutiniibi samaaegne manustamine ei ole eeldatavasti kahjuliku mõjuga etinüülöstradioli ja levonorgestreeli (CYP3A4 substraadid) sisaldavate suukaudsete kontratseptiivide toimele, sest nende ekspositsioon ei vähenenud remibrutiniibi manustamisel annuses 100 mg kaks korda ööpäevas (vastavalt C_{max} -i 1,28- ja 1,36-kordne suurenemine ja AUC 1,16- ja 1,39-kordne suurenemine).

Remibrutiniibi toime vaktsiinide immuunvastusele

Puuduvad andmed elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide toime kohta remibrutiniibi saavatel patsientidel ja neid vaktsiine ei tohi manustada koos remibrutiniibiga (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud vaktsineerimisjärgse immuunvastuse uuringu alusel võib ravi ajal remibrutiniibiga manustada inaktiveeritud vaktsiine. Inaktiveeritud vaktsiinide immuunvastuse optimeerimiseks tuleks kaaluda remibrutiniibiga ravi katkestamist (üks nädal enne plaanitud vaktsineerimist kuni kaks nädalat pärast vaktsineerimist).

Vaktsineerimisjärgse immuunvastuse uuring

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud platseebokontrolliga uuringus, kus kasutati remibrutiniibi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas, ei olnud inaktiveeritud vaktsiinide puhul immuunvastus oluliselt mõjutatud kui remibrutiniibi manustamine katkestati 1 nädal enne vaktsineerimist ja jätkati 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Siiski oli remibrutiniibi samaaegne kasutamine seotud T-rakkudest sõltumatu polüsahhariidvaktsiinile PPV23 reageerijate 60% vähenemisega, meriteo hemotsüaniin (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH) vaktsiini (T-rakkudest sõltuv neoantigeen) IgG vastusele 21% vähenemisega, võrreldava ravivastuse määraga (1...14% vähenemine) kolme puhul neljast gripivaktsiinis sisalduvast antigeenist (T-rakkudest sõltuv) ja 27% vähenemisega ühe puhul neljast gripiantigeenist.

Remibrutiniibi toime antitrombootilistele ainetele

Remibrutiniibi ja antikoagulantide samaaegse manustamise kohta andmed puuduvad. Antitrombootiliste ravimite manustamisel koos remibrutiniibiga tuleb kaaluda koosmanustamise riske ja kasulikkust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Seksuaalselt aktiivsed rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal remibrutiniibiga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (meetodid, millega rasestumise määr on alla 1%). Rasestumisvõimelistele naistele tuleb selgitada, et loomkatsetes on remibrutiniib olnud arenevale lootele kahjulik (vt lõik 5.3).

Rasedus

Remibrutiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rhapsidot ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas remibrutiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal remibrutiniibiga ja ühe nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Remibrutiniibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rhapsido ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (14,7%), nagu nasofarüngiit (6,6%) ja gripp (2,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, kõige sagedamini esinev kõrvaltoime esimesena.

Kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed*

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ¹	Väga sage
	Herpesviirusinfektsioonid ²	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
Vaskulaarsed häired	Verevalumid Täppverevalumid Kontusioon ³ Ekhümoosid Purpur	Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt
	Verejooks Hematuuria Ninaverejooks Konjunktivi verejooks Igemete verejooks	Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
	Kõhuvalu	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
<p>* 24-nädalased platseebokontrolliga III faasi uuringud CSU korral.</p> <p>¹ Ülemiste hingamisteede infektsioonide hulka kuuluvad eelistatud terminid: ülemiste hingamisteede infektsioon, äge sinusiit, krooniline sinusiit, H1N1 gripp, gripp, larüngiit, nasofarüngiit, farüngiit, streptokokk-farüngiit, farüngotonsilliit, riniit, sinusiit, tonsilliit, bakteriaalne tonsilliit, bakteriaalne ülemiste hingamisteede infektsioon, viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon.</p> <p>² Herpesviirusnakkuste hulka kuuluvad eelistatud terminid: <i>herpes simplex</i>, <i>herpes zoster</i>, suuherpes.</p> <p>³ Kontusioon hõlmab eelistamineid: kontusioon, soodumus verevalumite tekkeks, hematoom.</p>		

Remibrutiniibi ohutusprofiil patsientidel, keda raviti kuni 52 nädalat uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2, jäi kooskõlla tabelis 1 kirjeldatud kõrvaltoimetega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mukokutaansed verejooksud

REMIX-1 ja REMIX-2 III faasi uuringute ühendatud andmetega 24-nädalases platseebokontrolliga topelpimedas raviperioodis esinesid mukokutaansed verejooksud (loetletud tabelis 1 punktis „Vaskulaarsed häired“) 7,8%-l remibrutiniibiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamini teatatud sündmused olid verevalumitega seotud: täppverevalumid (3,8%) ja kontusioon (2,3%). Üldiselt oli remibrutiniibiga ravitud patsientidel 92,0% neist juhtudest kerged ja 8,0% mõõduka raskusastmega. Mediaanaeg tekkimiseni oli 25 päeva ja mediaankestus 22 päeva. Kõik juhud lahenesid spontaanselt, ilma täiendava ravita. Mukokutaansete verejooksude ja väikese trombotsüütide arvu vahel ei täheldatud seost. Kliinilistes uuringutes ei olnud lubatud remibrutiniibi manustada koos antikoagulantidega, kuid lubatud oli manustamine koos antitrombootiliste ravimitega (atsetüülsalitsüülhape (≤ 100 mg ööpäevas) või klopidoogreel (≤ 75 mg ööpäevas)) (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Remibrutiniibiga ravitud patsientidest esines 0,5%-l mukokutaanseid verejookse, mis viisid ravi katkestamiseni remibrutiniibiga, ja 1,0%-l ravi ajutise katkestamiseni remibrutiniibiga (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

I faasi kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust limiteerivaid kõrvaltoimeid remibrutiniibi kasutamisel annuste puhul kuni 600 mg ööpäevas. Remibrutiniibi üleannustamise nähte ja sümptomeid ei ole kindlaks tehtud ja remibrutiniibi üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi.

Üleannustamisel tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral rakendada toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA60

Toimemehhanism

Remibrutiniib on selektiivne Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor, mis moodustab kovalentse sideme BTK aktiivtsentris oleva tsüsteiinijäägiga, põhjustades BTK püsiva inaktivatsiooni. Remibrutiniibi terapeutiline toime kroonilise spontaanse urtikaaria (CSU) korral saavutatakse nuumrakkude ja basofiilide degranulatsiooni pärssimise kaudu, sealhulgas histamiini ja teiste põletikku soodustavate mediaatorite vabanemise inhibeerimisega, mida vahendavad patogeensed IgE või IgG antikehad, mis on suunatud FcεR1 või IgE vastu.

Farmakodünaamilised toimed

Südamerütmielektrifüsioloogia

Remibrutiniibi toimeid QTc-intervalli pikenemisele ennustati kontsentratsiooni-QTc analüüsi abil. QTcF-i ennustatava keskmise muutuse 90% usaldusintervalli ülemine piir oli subterapeutiliste ekspositsioonide juures eeldatava C_{max}-i puhul alla 10 msec. Seetõttu ei oodata remibrutiniibi terapeutilisel annustamisel kliiniliselt olulist QTcF-i intervalli pikenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Remibrutiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes identses mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (REMIX-1 ja REMIX-2) täiskasvanud patsientidel, kelle CSU ei olnud piisavalt kontrolli all hoolimata ravist teise põlvkonna H1-antihistamiinidega.

Uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2 randomiseeriti patsiendid suhtes 2 : 1 saama vastavalt 25 mg remibrutiniibi või platseebot kaks korda ööpäevas suukaudselt 24 nädala jooksul topeltpimedas raviperioodis, millele järgnes 28-nädalane avatud raviperiood. Selle jooksul said kõik patsiendid remibrutiniibi annuses 25 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringutesse REMIX-1 ja REMIX-2 kaasati kokku 925 täiskasvanud patsienti, kellel oli diagnoositud CSU, mis ei olnud piisavalt kontrolli all (määratletud sügeluse ja lööbe olemasoluga ≥ 6 järjestikuse nädala jooksul) hoolimata ravist teise põlvkonna H1-antihistamiinide standardannusega. Kõigil patsientidel pidi olema urtikaaria aktiivsuse nädalaskoor (*weekly urticaria activity score*, UAS7) ≥ 16 (vahemik 0...42), sügeluse raskuse nädalaskoor (*weekly itch severity score*, ISS7) ≥ 6 (vahemik 0...21) ja lööbe raskuse nädalaskoor (*weekly hives severity score*, HSS7) ≥ 6 (vahemik 0...21) 7 päeva jooksul enne randomiseerimist. Lisaks kõigile patsientidele, kes said stabiilse annuse teise põlvkonna H1 antihistamiini (taustravi), oli lubatud patsientidel kasutada teist teise põlvkonna H1 antihistamiini vastavalt vajadusele (hooravi) annustes, mis olid kuni neli korda suuremad standardannusest. Nendesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kui neil esines kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haiguse tõendeid, märkimisväärne verejooksu risk, hüübimishäired, käimasolev, krooniline või retsidiveeruv infektsioon, krooniline või äge maksahaigus olemasoleva C- või B-hepatiidi tunnustega, neeruhaiguse anamnees, gastrointestinaalse verejooksu anamnees või pahaloomulise kasvaja anamnees viimase 5 aasta jooksul.

Demograafilised ja ravigeelsed näitajad olid üldiselt kõigis rühmades hästi tasakaalustatud. Uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2 oli mediaanvanus vastavalt 45 aastat (vahemik 18...79 aastat) ja 41 aastat (vahemik 18...81 aastat); 9,6% ja 7,7% patsientidest olid ≥ 65 -aastased; 68,3% ja 65,3% olid naised. Patsientidel oli keskmine UAS7 vastavalt 30,28 ja 29,99, keskmine ISS7 14,59 ja 14,15 ning keskmine HSS7 15,69 ja 15,84. Uuringu alguses oli vastavalt 63,4%-l ja 59,1%-l patsientidest raske haigus (UAS7 ≥ 28) ning 35,1%-l ja 38,7%-l oli mõõdukas haigus (UAS7 > 16 ja < 28). Uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2 oli varasemalt esinenud angioödeemi vastavalt 51,7%-l ja 46,6%-l patsientidest. Uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2 ei olnud vastavalt 68,1% ning 69,2% patsientidest saanud ravi anti-IgE bioloogiliste ravimitega. Kõige sagedam eelnev kasutatud anti-IgE bioloogiline ravim oli omalizumab (19,5% ja 19,0% vastavalt uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2).

Uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2 oli CSU keskmine kestus ravirühmadesse kaasamisel vastavalt 6,6 ja 5,2 aastat ning 39,4%-l ja 29,5%-l patsientidest oli CSU kestnud üle 5 aasta.

Uuringute esmane tulemusnäitaja oli:

- UAS7 absoluutne muutus võrreldes algtasemega 12. nädalal.

Uuringute teisesed tulemusnäitajad olid:

- ISS7 ja HSS7 absoluutne muutus võrreldes algtasemega 12. nädalal;
- patsientide osakaal, kes saavutasid hästi kontrollitud haiguse (UAS7 ≤ 6) 2. ja 12. nädalal;
- patsientide osakaal, kes saavutasid sügeluse ja lööbe täieliku puudumise (UAS7 = 0) 12. nädalal;
- patsientide osakaal, kes saavutasid dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*dermatology life quality index*, DLQI) skoori = 0...1 (jah/ei) 12. nädalal;
- nädalate arv, mil haigus oli püsivalt kontrolli all (UAS7 ≤ 6) kuni 12. nädalani;
- angioödemivabade nädalate arv (angioödeemi aktiivsuse nädalaskoor [*weekly angioedema activity score*, AAS7] = 0) kuni 12. nädalani.

Kliiniline vastus

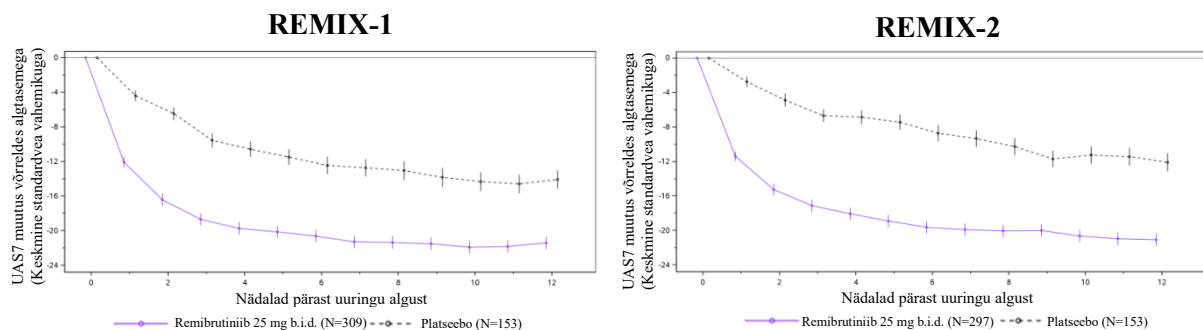
Mõlemas uuringus REMIX-1 ja REMIX-2 saavutati esmane ja kõik teisesed tulemusnäitajad ning remibrutiniibiga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist sügeluse ja lööbe sümptomite paranemist võrreldes platseebot saanud patsientidega. Tulemused on esitatud tabelis 2 ja joonisel 1.

Tabel 2 Efektiivsuse tulemused uuringutes REMIX-1 ja REMIX-2 12. nädalal^{a, b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutiniib (N = 309)	Platseebo (N = 153)	Remibrutiniib (N = 297)	Platseebo (N = 153)
UAS7 muutus võrreldes algtasemega (12. nädalal)				
LS-i keskmine (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS-i keskmise (SE) CFB erinevus võrreldes platseeboga	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95% CI erinevuse jaoks	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
ISS7 muutus võrreldes algtasemega (12. nädalal)				
LS-i keskmine (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS-i keskmise (SE) CFB erinevus võrreldes platseeboga	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95% CI erinevuse jaoks	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
HSS7 muutus võrreldes algtasemega (12. nädalal)				
LS-i keskmine (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS-i keskmise (SE) CFB erinevus võrreldes platseeboga	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95% CI erinevuse jaoks	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
Patsientide osakaal, kelle UAS7 ≤ 6 (2. nädalal)				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Ravi erinevus võrreldes platseeboga	30,20		24,55	
(95% CI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
Patsientide osakaal, kelle UAS7 ≤ 6 (12. nädalal)				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Ravi erinevus võrreldes platseeboga	25,44		27,61	
(95% CI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
Patsientide osakaal, kelle UAS7 = 0 (12. nädalal)				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Ravi erinevus võrreldes platseeboga	20,55		21,60	
(95% CI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
Patsientide osakaal DLQI = 0...1 ravivastusega (12. nädalal)				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Ravi erinevus võrreldes platseeboga	17,65		18,21	
(95% CI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
UAS7 ≤ 6 nädalate kumulatiivne arv algtaseme ja 12. nädala vahel				
LS-i keskmine (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Esinemissageduste suhe	2,69		3,26	
(95% CI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutiniib (N = 309)	Platseebo (N = 153)	Remibrutiniib (N = 297)	Platseebo (N = 153)
AAS7 = 0 nädalate kumulatiivne arv algtaseme ja 12. nädala vahel				
LS-i keskmine (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Esinemissageduste suhe	1,25		1,32	
(95% CI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-väärtus	< 0,001		< 0,001	
LS-i keskmine: vähimruutude keskmine (<i>least squares mean</i>), SE: standardviga (<i>standard error</i>), CFB: muutus võrreldes algtasemega (<i>change from baseline</i>), CI: usaldusintervall (<i>confidence interval</i>), p-väärtus: ühepoolne p-väärtus, UAS7: urtikaaria aktiivsuse nädalaskoor, ISS7 skoor: sügeluse raskuse nädalaskoor, HSS7: lööbe raskuse nädalaskoor, DLQI: dermatoloogilise elukvaliteedi indeks, AAS7: angioödeemi aktiivsuse nädalaskoor.				
^a Kõik tulemusnäitajad nominaalse ühepoolse p < 0,001-ga				
^b Üks tulemusnäitaja 2. nädalast (kõik ülejäänud tulemusnäitajad on 12. nädalast)				

Joonis 1 Keskmine muutus algtaseme UAS7 kuni 12. nädalani REMIX-1 ja REMIX-2 uuringus (vaadeldud andmed)



b.i.d. = kaks korda ööpäevas

Alarühmade analüüs näitas remibrutiniibi ühtlast raviefekti võrreldes platseeboga alarühmade lõikes sealhulgas varasema kokkupuute korral anti-IgE bioloogiliste ravimitega ja üldise IgE tasemega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rhapsidoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta CSU korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Remibrutiniib imendub kiiresti ja saavutab C_{max} -i veres ligikaudu üks tund pärast annustamist kõigi uuritud annuste korral (0,5...600 mg). Imendumist peetakse peaaegu täielikuks (86,9%). Absoluutne suukaudne biosaadavus on 33,8%.

Toidu mõju

Remibrutiniibi AUC suurenes 33% ja C_{max} vähenes 5%, kui remibrutiniibi manustati koos rasvarikka toiduga võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Remibrutiniibi võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Remibrutiniib jaotub kergesti vererakkudesse vere-plasma suhtega 0,813. Seonduvus plasmavalkudega on 95,4% ja ei sõltu kontsentratsioonist. Populatsiooni farmakokineetika (PopFK) analüüsi koondandmete alusel oli jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil 58 liitrit (tsentraalne ruum) ja 1180 liitrit (perifeerne ruum).

Biotransformatsioon

Remibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 abil, mille tulemusena tekib 18 inaktiivset metaboliiti, mis kõik esinevad vereringes väikestes kogustes. Remibrutiniib oli kõige suuremas koguses veres leiduv ühend (16,7%).

In vitro uuringud

In vitro CYP-i metabolismi juhib peamiselt CYP3A4. *In vitro* andmed näitavad, et remibrutiniib on P-gp substraat.

Eritumine

Remibrutiniibil on keskmine eritumise poolväärtusaeg tasakaalukontsentratsioonil vahemikus 1...2 tundi. PopFK analüüsiga määratud keskmine näiline suukaudne kliirens tasakaalukontsentratsioonil (CL_{ss}/F) on 160 liitrit/h. Pärast 100 mg [¹⁴C]-remibrutiniibi intravenooset manustamist eritus radioaktiivsus (remibrutiniib ja metaboliidid) ligikaudu 72,9% manustatud annusest roojas ja 27,1% uriinis. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul alla 1% remibrutiniibi annusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Remibrutiniibi farmakokineetika tasakaalukontsentratsioonil on ligikaudu lineaarne ööpäevaste koguannuste vahemikus 10...200 mg.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kliinilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised (FK/FD) andmed näitasid, et remibrutiniibi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas püsis BTK hõivatus veres $\geq 96\%$ kogu ööpäeva vältel.

Patsientide erirühmad

PopFK analüüs näitas, et vanusel (18...80 aastat), sool (63,5% naised ja 36,5% mehed), rassil / etnilisel päritolul (59,3% mitte-Aasia päritoluga, 8,8% mandri-Hiina, 12,2% Jaapani ja 19,7% muu Aasia päritoluga) ja kehamassil (39...162 kg; keskmine 74,8 kg) puudus kliiniliselt oluline mõju remibrutiniibi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju remibrutiniibi farmakokineetikale ei ole spetsiaalses kliinilises uuringus hinnatud. PopFK analüüsis ei täheldatud neerutalitluse uuringute ja remibrutiniibi farmakokineetika vahel kliiniliselt olulist seost. PopFK analüüsis olid 19,3%, 2,2% ja 0,1% osalejatest vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega.

Maksakahjustus

Pärast 25 mg remibrutiniibi suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas suurenesid remibrutiniibi C_{max} ja AUC tasakaalukontsentratsioonil vastavalt 1,85 korda ja 2,15 korda kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel, 1,65 korda ja 2,07 korda mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel ning 1,99 korda ja 3,12 korda raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel võrreldes osalejatega, kellel oli normaalne maksatalitus. Remibrutiniibi seondumises valkudega ei olnud muutusi maksakahjustusega osalejatel võrreldes normaalse maksatalitlusega osalejatega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole remibrutiniibiga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Remibrutiniib inhibeeris esmaseid antikehade vastuseid näriliste farmakoloogilistes uuringutes ja pikendas roti saba veritsusaega hemostaasi hindamistel. Need tähelepanekud, mis esinesid farmakoloogiliselt ja kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral, peeti seotuks remibrutiniibi toimega vastavalt B-rakkude ja trombotsüütide spetsiifilistele funktsioonidele. Tavapärased farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja fototoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid inimesele.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüofetaalse arengu (*embryo-foetal development*, EFD) uuringutes tiinetel küülikutel esines sagedamini loote väliseid väärarenguid (avatud/tuhmid silmad, väikesed lõualuud, esijäsemete hüperfleksioon) ja emaslooma toksilisust (ajutine söögiisu vähenemine ja ebasoodsad kliinilised kõrvaltoimed) ligikaudu 141 korda suurema annuse korral kui maksimaalne soovitatav inimannus (*maximum recommended human dose*, MRHD) 25 mg kaks korda ööpäevas. Täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) põhinev ohutuspiir oli AUC alusel 23 korda suurem MRHD-st 25 mg kaks korda ööpäevas. Loote leidude puhul peeti ebatõenäoliseks, et need oleksid tingitud emaslooma toksilisusest. Rottidel ei täheldatud mõju embrüofetaalsele arengule, NOAEL-i põhine ohutuspiir oli tasakaalukontsentratsiooni AUC alusel 126 korda suurem maksimaalsest soovitatavast inimannusest (MRHD).

Pre- ja postnataalse arengu (*pre- and postnatal development*, PPND) uuringus rottidel indutseeris remibrutiniib kõrvaltoimeid, mis mõjutasid emasloomi (suremus ja toksilisuse kliinilised nähud, veidi pikenenud gestatsiooniaeg) ja järglasi kuni 1. laktatsioonipäevani (veidi suurem keskmine surnultsündinud, surnud või kadunud järglaste arv ja väiksem keskmine pesakonna suurus), kus NOAEL-i põhine ohutuspiir emasloomade ja järglaste jaoks on ligikaudu 67-kordne MRHD 25 mg kaks korda ööpäevas AUC alusel. Ellujäänud järglastel ei täheldatud nende arenemisel täiskasvanud loomadeks kahjulikke kõrvaltoimeid.

Fertiilsuse uuringus rottidel ei mõjutanud remibrutiniib emaste või isaste rottide fertiilsust kuni maksimaalsete saavutatavate ekspositsioonide korral, mis olid AUC põhjal 79 ja 15 korda suuremad MRHD-st 25 mg kaks korda ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Kopovidoon
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumstearüülfumaraat
Naatriumlauryülsulfaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Makrogool 4000
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rhapsidot tarnitakse PA/alu/PVC/alu (polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid/alumiinium) blistrites, mis on suletud alumiiniumfooliumiga ja on müügil 30, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2024/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rhapsido 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
remibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg remibrutiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Mitte poolitada, purustada või närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2024/001	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2024/002	60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2024/003	180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rhapsido 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rhapsido 25 mg tabletid
remibrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rhapsido 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid remibrutiniib (*remibrutinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rhapsido ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rhapsido võtmist
3. Kuidas Rhapsidot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rhapsidot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rhapsido ja milleks seda kasutatakse

Rhapsido sisaldab toimeainena remibrutiniibi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitoriteks.

Rhapsidot kasutatakse kroonilise (pikaajalise) spontaanse urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU) raviks täiskasvanutel, kui ravi antihistamiinidega ei ole piisavalt tõhus.

CSU-ga inimestel võivad sümptomid tekkida siis, kui immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) muutub üliaktiivseks. Teatud immuunrakud aktiveerivad valgu nimega Brutoni türosiinkinaas, mis põhjustab nõgestõbe, sügelust ja/või turset. Remibrutiniib blokeerib BTK, mis aitab vältida immuunrakkude üliaktiivseks muutumist ja vähendab põletikku, muutes CSU sümptomid harvemaks ja kergemaks.

2. Mida on vaja teada enne Rhapsido võtmist

Rhapsidot ei tohi võtta

- kui olete remibrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rhapsido võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on kunagi olnud ebatavalisi verevalumeid või verejookse või te võtate ravimeid, mis võivad suurendada verejooksu riski. Vt allpool lõik „Muud ravimid ja Rhapsido“;
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või plaanite operatsiooni. Arst võib paluda teil katkestada Rhapsido võtmise lühikeseks ajaks enne (3 kuni 7 päeva) ja pärast (3 kuni 7 päeva) operatsiooni;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või plaanite lasta end vaktsineerida. Teatud tüüpi vaktsiine (tuntud kui elus- või nõrgestatud elusvaktsiinid) ei ole soovitatav ravi ajal Rhapsidoga kasutada. Kui teile on tehtud või plaanite saada teist tüüpi vaktsiini (tuntud kui inaktiveeritud vaktsiin), võib arst paluda teil katkestada Rhapsido võtmise ajavahemikus 1 nädal enne ja 2 nädalat pärast vaktsineerimist;
- kui te kasutate teisi ravimeid, sest neil võivad tekkida koostoimed Rhapsidoga. Vt allpool lõik „Muud ravimid ja Rhapsido“.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Rhapsido

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rhapsido võib põhjustada kergemat verejooksu. See tähendab, et peaksite oma arstile teatama, kui te võtate teisi ravimeid või toidulisandeid, mis suurendavad verejooksu riski (vt eespool lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). See hõlmab järgmist:

- valu leevendamiseks, palaviku alandamiseks või verehüüvete vältimiseks kasutatavad ravimid, näiteks atsetüülsalitsüülhape;
- verehüüvete raviks kasutatavad ravimid, näiteks klopidogreel;
- vere vedeldamiseks kasutatavad ravimid, näiteks varfariin.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, kuna need võivad suurendada Rhapsido kõrvaltoimete riski või Rhapsido võib suurendada nende kõrvaltoimete riski:

- HIV-nakkuse raviks kasutatavad ravimid, näiteks ritonaviir;
- südameprobleemide raviks kasutatavad ravimid, näiteks digoksiin;
- kõrge kolesteroolitaseme raviks kasutatavad ravimid, näiteks rosuvastatiin;
- rahustavad või unehäirete raviks kasutatavad ravimid, näiteks midasolaam.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, kuna need võivad vähendada Rhapsido efektiivsust:

- teatud tüüpi krambihoogude raviks kasutatavad ravimid, näiteks karbamasepiin.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kui plaanite lasta end vaktsineerida (vt ülalpool lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ravi Rhapsidoga ei ole soovitatav raseduse ajal ega rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit. Seda seetõttu, et loomkatsed on näidanud, et Rhapsido võib kahjustada sündimata last.

Ärge imetage ravi ajal Rhapsidoga ja ühe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, sest ei ole teada, kas Rhapsido eritub rinnapiima.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal Rhapsidoga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt, millised on efektiivsed rasestumisvastased vahendid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rhapsido ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Rhapsido sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rhapsidot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 25 mg tablett kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul.

- Neelake tablett alla tervelt koos veega.
- Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti, sest see võib muuta ravimi hulka, mis teie organismi jõuab.
- Et teil oleks lihtsam Rhapsido võtmist meeles pidada, võtke seda iga päev samal ajal.
- Rhapsidot võib võtta koos toiduga või ilma.

Rhapsido ja operatsioon

Öelge oma arstile, kui teile on äsja tehtud või plaanitakse teha operatsiooni. Teie arst võib teil paluda lõpetada Rhapsido võtmise 3...7 päeva enne ja 3...7 päeva pärast mis tahes plaanitud meditsiinilist või kirurgilist protseduuri.

Kui te võtate Rhapsidot rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Rhapsidot rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest kohe arstile. Kui teile öeldakse, et peate minema haiglasse, võtke tabletipakend ja see infoleht kaasa.

Kui te unustate Rhapsidot võtta

Kui teil jääb annus vahele, võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rhapsido võtmise

Ravi lõpetamine Rhapsidoga võib põhjustada teie CSU sümptomite naasmist. Ärge lõpetage Rhapsido võtmist enne, kui arst on seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõik järgmised kõrvaltoimed on kerged kuni mõõdukad.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- nina- ja kurguinfektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioonid).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- herpesviiruse infektsioon;
- peavalu;
- verevalumid;
- väikesed punased laigud naha all (petehhiad);
- verevalumid naha all (kontusioon);

- verejooks naha alla sinise või lillaka laiguga (ekhümoos);
- roosa või pruun uriin/veri uriinis (hematuuria);
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- seljavalu;
- palavik (pürektsia).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- ninaverejooks (epistaksis);
- purpursed või punakaspruunid laigud nahal (purpurad);
- lame erepunane laik silmavalgel (sidekesta verejooks);
- igemete veritsus (igemete verejooks).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rhapsidot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rhapsido sisaldab

- Toimeaine on remibrutiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg remibrutiniibi.
- Teised koostisosad on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, kopovidoon, naatriumkroskarmelloos, naatriumstearüülfumaraat, naatriumlaurüülsulfaat. Tableti kate sisaldab polüvinüülalkoholi, makrogool 4000, talki, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172).

Kuidas Rhapsido välja näeb ja pakendi sisu

Rhapsidot tarnitakse 25 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Tabletid on helekollased ümmargused ja kumerad. Nende ühel küljel on pimetrukis „LV“ ja teisel küljel ettevõtte logo. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

Rhapsidot tarnitakse blistrites, 30, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates pakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.