

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rhapsido 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg remibrutiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svjetložuta, okrugla, zaobljena, filmom obložena tableta promjera od 6,7 do 7,6 mm, s utisnutom oznakom „LV” s jedne strane i logotipom tvrtke s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rhapsido je indiciran za liječenje kronične spontane urtikarije (KSU) u odraslih bolesnika s neadekvatnim odgovorom na liječenje H1 antihistaminikom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju kronične spontane urtikarije.

Doziranje

Preporučena doza remibrutiniba je 25 mg dvaput na dan peroralno, jedanput ujutro i jedanput uvečer.

Ako bolesnik propusti jednu ili više doza remibrutiniba, potrebno ga/ju je uputiti da uzme sljedeću dozu u planirano vrijeme prema uobičajenom rasporedu uzimanja. Ne smiju se uzimati dodatne doze remibrutiniba da bi se nadoknadila propuštena doza ili doze.

Preporučuje se da liječnik koji propisuje lijek periodično ponovno procjenjuje potrebu za nastavkom liječenja. Treba razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 24 tjedna liječenja KSU-a.

Prekid primjene

Preporučuje se prekid primjene remibrutiniba 3 do 7 dana prije kirurškog zahvata i 3 do 7 dana nakon kirurškog zahvata ovisno o vrsti zahvata i riziku od krvarenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna nikakva posebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni remibrutiniba u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Remibrutinib se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Rhapsido se ne smije koristiti u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina zbog nepoznatog potencijalnog utjecaja na sazrijevanje humoralnog imuniteta (npr. stvaranje zaštitnih imunoglobulina i memorijskih B stanica).

Sigurnost i djelotvornost remibrutiniba u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Remibrutinib se može uzimati s hranom ili bez hrane. Bolesnike je potrebno uputiti da tabletu progutaju cijelu s vodom. Tablete se ne smiju lomiti, drobiti ili žvakati da se osigura pravilna isporuka cijele doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

U bolesnika liječenih remibrutinibom zabilježeni su blagi do umjereni događaji mukokutanog krvarenja. Najčešće prijavljeni događaji bili su povezani s nastankom modrica, poput petehija i kontuzija (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici koji istodobno primaju antitrombotske lijekove i remibrutinib mogu imati povećan rizik od krvarenja. Moraju se uzeti u obzir rizici i koristi istodobne primjene antitrombotskih lijekova s remibrutinibom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na značajno krvarenje. Ako se posumnja na značajno krvarenje, liječenje remibrutinibom treba prekinuti. Nakon povlačenja simptoma, liječenje se može ponovno započeti ako se očekuje da će korist nadmašiti rizik.

Preporučuje se prekid primjene remibrutiniba 3 do 7 dana prije kirurškog zahvata i 3 do 7 dana nakon kirurškog zahvata ovisno o vrsti zahvata i riziku od krvarenja (vidjeti dio 4.2).

Cijepljenje

Sigurnost primjene remibrutiniba sa živim ili živim atenuiranim cjepivima nije ispitivana. Stoga se cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima ne preporučuje tijekom liječenja remibrutinibom (vidjeti dio 4.5).

Sigurnost primjene remibrutiniba s neživim cjepivima je ispitivana te se stoga neživa cjepiva smiju primjenjivati tijekom liječenja remibrutinibom. Da bi se optimizirao imunski odgovor na neživa cjepiva, treba se razmotriti prekid liječenja remibrutinibom (od 1 tjedna prije planiranog cijepljenja do 2 tjedna nakon cijepljenja) (vidjeti dio 4.5).

Interakcije

Remibrutinib je supstrat enzima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), stoga postoji mogućnost interakcije s drugim istodobno primijenjenim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 ili moduliraju njegovu aktivnost (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 povećava izloženost remibrutinibu i posljedično može povećati rizik od nuspojava remibrutiniba. Istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A4 smanjuje izloženost remibrutinibu i posljedično može smanjiti njegovu djelotvornost. Istodobnu primjenu s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se češće praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava kada se remibrutinib primjenjuje zajedno sa supstratima P-glikoproteina (P-gp) i supstratima proteina rezistencije na rak dojke (BCRP) s uskim terapijskim indeksom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Remibrutinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4.

Djelatne tvari koje mogu povećati koncentracije remibrutiniba u krvi

CYP3A4 inhibitori

Mora se izbjegavati istodobna primjena remibrutiniba sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Istodobna primjena ritonavira, snažnog CYP3A4/P-gp inhibitora, dovela je do 4,3 puta većeg AUC-a i 3,3 puta većeg C_{max} remibrutiniba.

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije remibrutiniba u krvi

CYP3A4 induktori

Mora se izbjegavati istodobna primjena remibrutiniba sa snažnim ili umjerenim CYP3A4 induktorima. Istodobna primjena karbamazepina (snažnog do umjerenog CYP3A4 induktora) smanjila je izloženost remibrutinibu u krvi za 74% (C_{max}) odnosno 78% (AUC).

Djelatne tvari čije koncentracije u plazmi remibrutinib može promijeniti

Supstrati/inhibitori transportnih proteina

Preporučuje se češće praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava kada se remibrutinib primjenjuje uz P-gp i BCRP supstrate s uskim terapijskim indeksom, osobito kada i minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do nuspojava. Istodobna primjena digoksina (P-gp supstrat s uskim terapijskim indeksom) i remibrutiniba dovela je do 1,4 puta većeg AUC-a i 2,1 puta većeg C_{max} digoksina. Istodobna primjena rosuvastatina (BCRP supstrata bez uskog terapijskog indeksa) i remibrutiniba dovela je do 1,7 puta većeg AUC-a i 1,6 puta većeg C_{max} rosuvastatina.

U ispitivanju interakcija lijeka učinak primjene remibrutiniba (100 mg dvaput na dan) na farmakokinetiku midazolama (osjetljivog CYP3A4 supstrata) dovela je do porasta AUC-a midazolama za 43% i porasta C_{max} za 27%. Učinak kliničke doze remibrutiniba (25 mg dvaput na dan) nije ispitivan i može biti drugačiji. Remibrutinib se ne smije primjenjivati istodobno s CYP3A4 supstratima koji imaju uzak terapijski indeks (npr. ciklosporin, takrolimus, digoksin, varfarin, karbamazepin).

Oralni kontraceptivi

Ne očekuje se da bi istodobna primjena remibrutiniba negativno utjecala na djelotvornost oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel (supstrate CYP3A4) jer se njihova izloženost nije smanjila u prisutnosti remibrutiniba 100 mg dvaput na dan (1,28 odnosno 1,36 puta veći C_{max} i 1,16 odnosno 1,39 veći AUC).

Učinak remibrutiniba na imunosni odgovor na cjepiva

Nema dostupnih podataka o učincima živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji primaju remibrutinib pa se ta cjepiva ne smiju primjenjivati istodobno s remibrutinibom (vidjeti dio 4.4).

Na temelju ispitivanja imunosnog odgovora na cijepljenje u zdravih dobrovoljaca, neživa cjepiva smiju se primjenjivati tijekom liječenja remibrutinibom. Da bi se optimizirao imunosni odgovor na neživa cjepiva, treba se razmotriti prekid liječenja remibrutinibom (od 1 tjedan prije planiranog cijepjenja do 2 tjedna nakon cijepjenja).

Ispitivanje imunosnog odgovora na cijepljenje

U placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, uz primjenu remibrutiniba 100 mg dvaput na dan, imunosni odgovor na neživa cjepiva nije bio značajno narušen kada je remibrutinib bio prekinut 1 tjedan prije do 2 tjedna nakon cijepjenja. Međutim, istodobna primjena remibrutiniba bila je povezana sa 60%-tnim smanjenjem broja osoba koji su imali odgovor neovisan o T stanicama na polisaharidno PPV23 cjepivo, s 21%-tnim smanjenjem IgG odgovora na cjepivo s hemocijaninom iz morskih puževa (engl. *keyhole limpet haemocyanin*) (KLH) (neoantigen ovisan o T stanicama), usporedivim stopama odgovora (smanjenje od 1 do 14%) za 3 od 4 antigena u cjepivu protiv gripe (ovisno o T stanicama) te smanjenjem od 27% za 1 od 4 antigena cjepiva protiv gripe.

Učinak remibrutiniba na antitrombotske lijekove

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni remibrutiniba i antikoagulansa. Moraju se razmotriti rizici i koristi istodobne primjene antitrombotskih lijekova i remibrutiniba (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Spolno aktivne žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode kontracepcije sa stopom trudnoća manjom od 1%) tijekom liječenja remibrutinibom i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze. Žene reproduktivne dobi mora se upozoriti da su ispitivanja na životinjama pokazala kako je remibrutinib štetan za fetus u razvoju (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Podaci o primjeni remibrutiniba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Rhapsido tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se remibrutinib/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja remibrutinibom i još 1 tjedan nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku remibrutiniba na plodnost u ljudi. Nisu opaženi nikakvi štetni učinci na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rhapsido ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva (14,7%), kao što su nazofaringitis (6,6%) i gripa (2,5%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene sukladno klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Uz to, odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave*

| Organski sustav | Nuspojava | Učestalost |
|--|--|-------------------|
| Infekcije i infestacije | Infekcije gornjih dišnih puteva ¹ | Vrlo često |
| | Herpes virusne infekcije ² | Često |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja | Često |
| Krvožilni poremećaji | Stvaranje modrica | Često |
| | Petehije | Često |
| | Kontuzija ³ | Često |
| | Ekhimoza | Često |
| | Purpura | Manje često |
| | Krvarenje | Često |
| | Hematurija | Često |
| | Epistaksa | Manje često |
| | Konjunktivalno krvarenje | Manje često |
| | Gingivalno krvarenje | Manje često |
| Poremećaji probavnog sustava | Mučnina | Često |
| | Bol u abdomenu | Često |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Bol u leđima | Često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Pireksija | Često |
| * 24-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja faze III kod KSU-a | | |
| ¹ Infekcije gornjih dišnih puteva uključuje preporučene pojmove: infekcije gornjih dišnih puteva, akutni sinusitis, kronični sinusitis, H1N1 influenza, influenza, laringitis, nasofaringitis, faringitis, streptokokni faringitis, faringotonzilitis, rinitis, sinusitis, tonzilitis, bakterijski tonzilitis, bakterijske infekcije gornjih dišnih puteva, virusne infekcije gornjih dišnih puteva | | |
| ² Herpes virusne infekcije uključuju preporučene pojmove: herpes simpleks, herpes zoster, oralni herpes | | |
| ³ Kontuzija uključuje preporučene pojmove: kontuzija, povećana sklonost modricama, hematom | | |

Sigurnosni profil remibrutiniba u bolesnika liječenih do 52 tjedna u ispitivanjima REMIX-1 i REMIX-2 ostao je u skladu s nuspojavama prijavljenim u Tablici 1.

Opis odabranih nuspojava

Događaji mukokutanog krvarenja

Tijekom 24-tjednog placebo kontroliranog, dvostruko slijepog razdoblja liječenja objedinjeni podaci (REMIX-1 i REMIX-2 ispitivanja faze III), događaji mukokutanog krvarenja (navedeni u Tablici 1 pod „Krvožilni poremećaji”) pojavili su se u 7,8% bolesnika liječenih remibrutinibom. Najčešće prijavljeni događaji bili su povezani s nastankom modrica: petehije (3,8%) i kontuzije (2,3%). Sveukupno je kod bolesnika liječenih remibrutinibom 92,0% tih događaja bilo blagog, a 8,0% umjerenog intenziteta. Medijan vremena do nastupa bio je 25 dana, a medijan trajanja 22 dana. Svi su se slučajevi spontano povukli bez potrebe za dodatnim liječenjem. Nije uočena povezanost između događaja mukokutanog krvarenja i niskog broja trombocita. Istodobna primjena remibrutiniba s antikoagulansima nije bila dopuštena u kliničkim ispitivanjima, ali je bila dopuštena istodobna primjena s antitrombocitnim lijekovima (acetilsalicilatnom kiselinom (≤ 100 mg/dan) ili klopidogrelom (≤ 75 mg/dan)) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

U bolesnika liječenih remibrutinibom, 0,5% je imalo događaje mukokutanog krvarenja koji su doveli do ukidanja remibrutiniba, a 1,0% je doveo do privremenog prekida primjene remibrutiniba (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu uočeni nikakvi dokazi štetnih događaja koji ograničavaju dozu uz remibrutinib u dozama do 600 mg na dan u kliničkim ispitivanjima faze I. Znakovi i simptomi predoziranja remibrutinibom nisu utvrđeni, a ne postoji ni specifična terapija za predoziranje remibrutinibom.

U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski, a prema potrebi treba uvesti i suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA60

Mehanizam djelovanja

Remibrutinib je selektivni inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK) koji stvara kovalentnu vezu s cisteinskim ostatkom na aktivnom mjestu enzima BTK, što dovodi do neprekidne inaktivacije BTK-a. Terapijski učinak remibrutiniba kod KSU-a postiže se inhibicijom degranulacije mastocita i bazofila, uključujući oslobađanje histamina i drugih proupalnih medijatora, posredovanih patogenim IgE ili IgG protutijelima usmjerenim protiv FcεR1 ili IgE.

Farmakodinamički učinci

Srčana elektrofiziologija

Učinci remibrutiniba na produljenje QTc intervala predviđeni su analizom odnosa koncentracije i QTc vrijednosti. Gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti za predviđenu srednju vrijednost promjene QTcF intervala bila je ispod 10 ms pri očekivanoj maksimalnoj koncentraciji (C_{max}) pri suprat terapijskim izloženostima. Stoga se ne očekuje klinički značajno produljenje QTcF intervala pri terapijskim dozama remibrutiniba.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost remibrutiniba ocijenjene su u dva identična multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III (REMIX-1 i REMIX-2) u odraslih bolesnika s neadekvatno kontroliranim KSU-om usprkos liječenju H1 antihistaminicima druge generacije.

U ispitivanjima REMIX-1 i REMIX-2 bolesnicima je randomizacijom u omjeru 2:1 dodijeljen ili remibrutinib 25 mg ili placebo, dvaput na dan peroralno tijekom 24-tjednog razdoblja dvostruko slijepog liječenja, što se zatim nastavilo u 28-tjednom razdoblju otvorenog liječenja tijekom kojeg su svi bolesnici primali remibrutinib 25 mg dvaput na dan.

U REMIX-1 i REMIX-2 bilo je uključeno ukupno 925 odraslih bolesnika s dijagnozom KSU-a koji je bio neadekvatno kontroliran usprkos liječenju standardnim dozama H1 antihistaminika druge generacije, definirano prisutnošću svrbeža i urtikarija tijekom ≥ 6 uzastopnih tjedana. Svi su bolesnici morali imati rezultat tjedne ocjene aktivnosti urtikarija (engl. *urticaria activity score (7-day)*, UAS7) ≥ 16 (raspon 0 do 42), rezultat tjedne ocjene težine svrbeža (engl. *itch severity score (7-day)*, ISS7) ≥ 6 (raspon 0 do 21) i rezultat tjedne ocjene težine urtikarija (engl. *hives severity score (7-day)*, HSS7) ≥ 6 (raspon 0 do 21) tijekom 7 dana prije randomizacije. Uz to što su svi bolesnici primali stabilnu dozu antihistaminika H1 druge generacije (osnovna terapija), bolesnicima je bilo dopušteno uzimati i drugi H1 antihistaminik druge generacije po principu „uzimanja po potrebi” (terapija za hitno ublažavanje simptoma, engl. *rescue therapy*) u dozama do četiri puta većim od standardne. Bolesnici su bili isključeni iz ovih ispitivanja ako su imali dokaz o klinički značajnoj kardiovaskularnoj bolesti, značajan rizik od krvarenja, poremećaje koagulacije, aktualnu, kroničnu ili rekurentnu infekciju, kroničnu ili akutnu bolest jetre s dokazima postojećeg hepatitisa C ili B, anamnezu bubrežne bolesti, anamnezu gastrointestinalnog krvarenja ili anamnezu zloćudne bolesti u proteklih 5 godina.

Demografska i početna obilježja bila su općenito dobro uravnotežena u svim skupinama. U ispitivanjima REMIX-1 odnosno REMIX-2, medijan dobi bio je 45 godina (raspon: 18-79 godina) odnosno 41 godinu (raspon: 18-81 godina), pri čemu je 9,6% odnosno 7,7% imalo ≥ 65 godina, a 68,3% odnosno 65,3% bolesnika bile su žene. Bolesnici su imali srednji UAS7 30,28 odnosno 29,99, srednji ISS7 14,59 odnosno 14,15 i srednji HSS7 15,69 odnosno 15,84. Na početku je 63,4% odnosno 59,1% bolesnika imalo tešku bolest (UAS7 ≥ 28), a 35,1% odnosno 38,7% imalo je umjerenu bolest (UAS7 > 16 odnosno < 28). 51,7% bolesnika u ispitivanju REMIX-1 i 46,6% u REMIX-2 imalo je prethodni angioedem u anamnezi. 68,1% bolesnika u ispitivanju REMIX-1 i 69,2% u REMIX-2 nije prethodno primalo anti-IgE biološki lijek. Najčešće prethodno korišten anti-IgE biološki lijek bio je omalizumab (19,5% u REMIX-1 i 19,0% u REMIX-2).

Zabilježeno srednje trajanje KSU-a kod uključenja u ispitivanje u svim terapijskim skupinama bilo je 6,6 godina u ispitivanju REMIX-1 i 5,2 u REMIX-2, a 39,4% bolesnika u prvom ispitivanju i 29,5% u drugom imalo je KSU dulje od 5 godina.

Primarna mjera ishoda za pivotalna ispitivanja bila je:

- apsolutna promjena rezultata UAS7 nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost.

Sekundarne mjere ishoda za pivotalna ispitivanja bile su:

- apsolutna promjena rezultata ISS7 i HSS7 nakon 12 tjedana u odnosu na početne vrijednosti
- udio bolesnika koji su postigli dobru kontrolu bolesti (UAS7 ≤ 6) nakon 2 i 12 tjedana
- udio bolesnika koji su postigli stanje u potpunosti bez svrbeža i urtikarija (UAS7 = 0) nakon 12 tjedana
- udio bolesnika koji su postigli rezultat dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Indeks, DLQI*) = 0-1 (da/ne) nakon 12 tjedana
- broj tjedana s održanom kontrolom aktivnosti bolesti (UAS7 ≤ 6) do 12. tjedna
- broj tjedana bez angioedema (rezultat tjedne ocjene aktivnosti angioedema [engl. *weekly angioedema activity score, AAS7*] = 0) do 12. tjedna.

Klinički odgovor

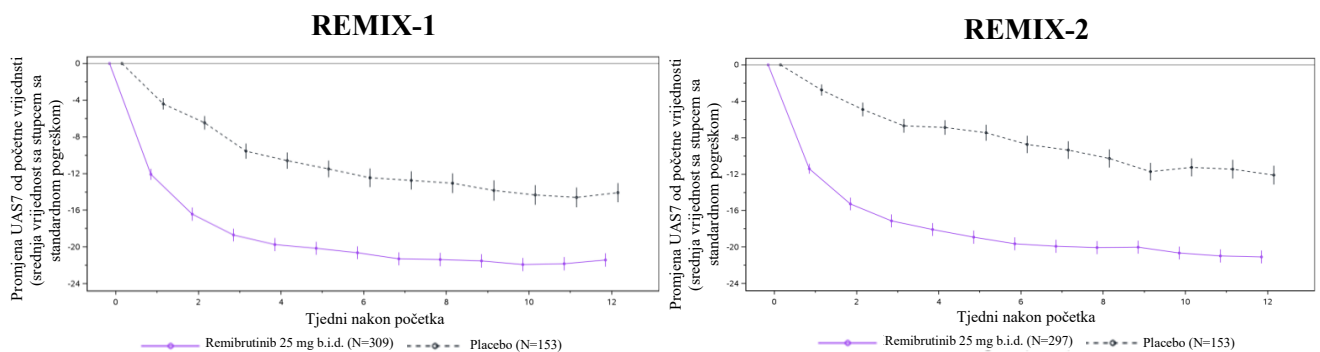
I u REMIX-1 i u REMIX-2 ostvarene su primarna i sve sekundarne mjere ishoda te su pokazale statistički značajno i klinički relevantna poboljšanja simptoma svrbeža i urtikarija u bolesnika liječenih remibrutinibom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Rezultati su prikazani u Tablici 2 i Slici 1.

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti u ispitivanjima REMIX-1 i REMIX-2 nakon 12 tjedana ^{a,b}

| | REMIX-1 | | REMIX-2 | |
|--|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | Remibrutinib (N=309) | Placebo (N=153) | Remibrutinib (N=297) | Placebo (N=153) |
| Promjena rezultata UAS7 nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost | | | | |
| LS srednja vrijednost (SE) promjene | -20,02 (0,716) | -13,79 (0,980) | -19,41 (0,702) | -11,73 (0,948) |
| Razlika u LS srednjoj vrijednosti (SE) promjene u odnosu na placebo | -6,22 (1,136) | | -7,68 (1,136) | |
| 95% CI za razliku | -8,45, -4,00 | | -9,91, -5,46 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Promjena rezultata ISS7 nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost | | | | |
| LS srednja vrijednost (SE) promjene | -9,52 (0,343) | -6,89 (0,470) | -8,95 (0,335) | -5,72 (0,454) |
| Razlika u LS srednjoj vrijednosti (SE) promjene u odnosu na placebo | -2,63 (0,544) | | -3,23 (0,545) | |
| 95% CI za razliku | -3,70, -1,56 | | -4,29, -2,16 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Promjena rezultata HSS7 nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost | | | | |
| LS srednja vrijednost (SE) promjene | -10,47 (0,401) | -6,86 (0,548) | -10,47 (0,394) | -6,00 (0,531) |
| Razlika u LS srednjoj vrijednosti (SE) promjene u odnosu na placebo | -3,61 (0,635) | | -4,47 (0,634) | |
| 95% CI za razliku | -4,85; -2,36 | | -5,71; -3,23 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Udio bolesnika koji imaju UAS7 ≤6 nakon 2 tjedna | | | | |
| n (%) | 104 (33,7) | 5 (3,3) | 89 (30,0) | 9 (5,9) |
| Razlika u odnosu na placebo | 30,20 | | 24,55 | |
| (95% CI) | 24,30; 36,10 | | 18,31; 30,80 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Udio bolesnika koji imaju UAS7 ≤6 nakon 12 tjedana | | | | |
| n (%) | 154 (49,8) | 38 (24,8) | 139 (46,8) | 30 (19,6) |
| Razlika u odnosu na placebo | 25,44 | | 27,61 | |
| (95% CI) | 16,48; 34,39 | | 19,14; 36,08 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Udio bolesnika koji imaju UAS7 = 0 nakon 12 tjedana | | | | |
| n (%) | 96 (31,1) | 16 (10,5) | 83 (27,9) | 10 (6,5) |
| Razlika u odnosu na placebo | 20,55 | | 21,60 | |
| (95% CI) | 13,35; 27,75 | | 15,10; 28,10 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Udio bolesnika koji imaju odgovor DLQI = 0-1 nakon 12 tjedana | | | | |
| n (%) | 120 (39,0) | 34 (22,2) | 106 (35,7) | 28 (18,3) |
| Razlika u odnosu na placebo | 17,65 | | 18,21 | |
| (95% CI) | 9,14; 26,16 | | 9,96; 26,45 | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| Kumulativni broj tjedana s UAS7 ≤6 između početka i 12. tjedna | | | | |
| LS srednja vrijednost (SE) | 5,17 (0,414) | 1,92 (0,241) | 4,50 (0,464) | 1,38 (0,216) |
| Omjer stopa | 2,69 | | 3,26 | |
| (95% CI) | (2,01; 3,61) | | (2,26; 4,71) | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |

| | REMIX-1 | | REMIX-2 | |
|---|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | Remibrutinib (N=309) | Placebo (N=153) | Remibrutinib (N=297) | Placebo (N=153) |
| Kumulativni broj tjedana s AAS7 = 0 između početka i 12. tjedna | | | | |
| LS srednja vrijednost (SE) | 8,43 (0,274) | 6,72 (0,330) | 8,81 (0,308) | 6,68 (0,343) |
| Omjer stopa | 1,25 | | 1,32 | |
| (95% CI) | (1,12; 1,41) | | (1,17; 1,49) | |
| p-vrijednost | <0,001 | | <0,001 | |
| LS (engl. <i>least squares</i>) srednja vrijednost: srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata, SE (engl. <i>standard error</i>): standardna pogreška, CI (engl. <i>confidence interval</i>): interval pouzdanosti, p-vrijednost: jednostrana p-vrijednost, UAS7: tjedna ocjena aktivnosti urtikarija, ISS7: tjedna ocjena težine svrbeža, HSS7: tjedna ocjena težine urtikarija, DLQI: dermatološki indeks kvalitete života, AAS7: tjedna ocjena aktivnosti angioedema. | | | | |
| ^a Sve mjere ishoda s nominalnim jednostranim p<0,001 | | | | |
| ^b Jedna mjera ishoda od 2. tjedna (sve druge mjere ishoda su od 12. tjedna) | | | | |

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata UAS7 od početne vrijednosti do 12. tjedna u REMIX-1 i REMIX-2 (promatrani podaci)



b.i.d. = dvaput na dan

Analize podskupina pokazale su postojanu terapijsku korist uz remibrutinib u odnosu na placebo u svim podskupinama uključujući prethodnu izloženost anti-IgE biološkim lijekovima i ukupnu razinu IgE.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rhapsido u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s KSU-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Remibrutinib se brzo apsorbira i dostiže C_{max} u krvi otprilike 1 sat nakon doze za sve ispitivane doze (0,5 mg do 600 mg). Apsorpcija se smatra gotovo potpunom (86,9%). Apsolutna oralna bioraspoloživost iznosi 33,8%.

Učinak hrane

AUC remibrutiniba povećao se za 33%, dok je C_{max} smanjen za 5% nakon primjene remibrutiniba uz obrok s visokim udjelom masti u usporedbi s primjenom natašte. Remibrutinib se može uzimati s hranom ili bez hrane (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Remibrutinib se lako distribuira u krvne stanice, s omjerom krv-plazma od 0,813. Vežanje za plazmatske proteine iznosi 95,4% i nije ovisno o koncentraciji. Na temelju objedinjenih podataka iz populacijske farmakokinetičke (PopPK) analize, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 58 litara (središnji odjeljak) odnosno 1180 litara (periferni odjeljak).

Biotransformacija

Remibrutinib se uglavnom metabolizira putem CYP3A4, što dovodi do nastanka 18 neaktivnih metabolita, svih u niskim koncentracijama u cirkulaciji. Remibrutinib je bio najzastupljenija tvar u krvi (16,7%).

In vitro ispitivanja

U *in vitro* uvjetima CYP metabolizam se zasniva uglavnom na CYP3A4. Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazali su da je remibrutinib supstrat P-gp transportera.

Eliminacija

Remibrutinib ima srednju vrijednost poluvremena eliminacije između 1 i 2 sata u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vrijednost prividnog peroralnog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}/F), utvrđena PopPK analizom, iznosi 160 litara/h. Nakon intravenske primjene 100 mg [¹⁴C]-remibrutiniba, izlučivanje radioaktivnosti (remibrutiniba i metabolita) iznosilo je približno 72,9% primijenjene doze u stolici i 27,1% u urinu. Bubrežno izlučivanje nepromijenjenog remibrutiniba nakon peroralne primjene bilo je ispod 1% doze.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika remibrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže otprilike je linearna u ukupnom rasponu dnevne doze od 10 do 200 mg.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Klinički farmakokinetički i farmakodinamički (PK/PD) podaci procijenili su da se okupiranost BTK-a u krvi održava na razini $\geq 96\%$ tijekom cijelog dana uz primjenu remibrutiniba u dozi od 25 mg dvaput na dan.

Posebne populacije

PopPK analiza pokazala je da dob (18 do 80 godina), spol (63,5% žena i 36,5% muškaraca), rasa/etnička pripadnost (59,3% neazijata, 8,8% Kineza iz kopnene Kine, 12,2% Japanaca i 19,7% ostalih Azijata) te tjelesna masa (39 do 162 kg; srednja vrijednost 74,8 kg) nemaju klinički relevantan učinak na farmakokinetiku remibrutiniba.

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinci oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku remibrutiniba nisu procijenjeni u posebnom kliničkom ispitivanju. U PopPK analizi nije uočena klinički relevantna povezanost između testova bubrežne funkcije i farmakokinetike remibrutiniba. U toj je PopPK analizi 19,3% ispitanika imalo blago, 2,2% umjereno, a 0,1% teško oštećenje bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

C_{max} odnosno AUC remibrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže povećali su se 1,85 odnosno 2,15 puta kod ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), 1,65 odnosno 2,07 puta kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) te 1,99 odnosno 3,12 puta kod ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, nakon oralne doze od 25 mg remibrutiniba dvaput na dan. Vezanje remibrutiniba za proteine nije se promijenilo kod ispitanika s oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s remibrutinibom u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Remibrutinib je inhibirao primarne odgovore protutijela u farmakološkim ispitivanjima u glodavaca i povećao vrijeme krvarenja iz repa štakora u procjenama hemostaze. Za ta opažanja, koja su se dogodila pri farmakološki i klinički relevantnim izloženostima, smatralo se da su povezana s učincima remibrutiniba na specifične funkcije B stanica odnosno trombocita. Neklinički podaci ne ukazuju na dodatni poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i fototoksičnosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja (EFR) kod skotnih kunića došlo je do povećane pojave vanjskih fetalnih malformacije (otvorene/neprozirne oči, male čeljusti, hiperfleksija prednjih udova) i toksičnost kod majke (privremeno smanjen unos hrane i nepovoljni klinički znakovi) pri dozi koja je bila približno 141 put veća od najviše preporučene doze za ljude od 25 mg dvaput na dan, uz sigurnosnu granicu temeljenu na najvišoj razini izloženosti bez uočenih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) koja je bila 23 puta veća od najviše preporučene doze za ljude od 25 mg dvaput na dan na temelju AUC-a. Nije se smatralo vjerojatnim da su fetalna oštećenja posljedica toksičnosti za majku. Nije zabilježen učinak na EFR kod štakora, uz sigurnosnu granicu temeljenu na NOAEL-u koja je bila 126 puta veća u smislu AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s ljudskom izloženošću pri najvišoj preporučenoj dozi za ljude.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja (PPNR) kod štakora remibrutinib je izazvao štetne učinke kod majki (moribundno stanje i klinički znakovi toksičnosti, blago produljena gestacija) i potomaka do prvog dana laktacije (blago povišeni prosječni broj mrtvorodenih, umrlih ili nestalih mladunaca te manja prosječna veličina legla), uz sigurnosnu granicu temeljenu na NOAEL-u za majke i potomke koja je bila približno 67 puta veća od najviše preporučene doze za ljude od 25 mg dvaput na dan na temelju AUC-a. Nisu zabilježeni štetni učinci kod potomaka koji su preživjeli i razvijali se u odrasle životinje.

U ispitivanju plodnosti u štakora remibrutinib nije utjecao na plodnost u ženki ili mužjaka štakora do najviših ostvarivih izloženosti koje su 79 odnosno 15 puta veće od najviše preporučene doze za ljude od 25 mg dvaput na dan na temelju AUC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
mikrokristalična celuloza
kopovidon
umrežena karmelozanatrij
natrijev stearilfumarat
natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete

Poli(vinilni alkohol)
makrogol 4000
talk
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rhapsido dolazi u PA/alu/PVC/alu (poliamid/aluminij/poli(vinilklorid)/aluminij) blisterima sa aluminijskom pokrovnom folijom i dostupan je u pakiranjima koja sadrže 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2024/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rhapsido 25 mg filmom obložene tablete
remibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg remibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta
Ne smije se lomiti, drobiti ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

| | |
|------------------|------------------------------|
| EU/1/26/2024/001 | 30 filmom obloženih tableta |
| EU/1/26/2024/002 | 60 filmom obloženih tableta |
| EU/1/26/2024/003 | 180 filmom obloženih tableta |

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rhapsido 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Rhapsido 25 mg tablete
remibrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rhapsido 25 mg filmom obložene tablete remibrutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rhapsido i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rhapsido
3. Kako uzimati Rhapsido
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rhapsido
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rhapsido i za što se koristi

Rhapsido sadrži djelatnu tvar remibrutinib, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori Brutonove tirozin kinaze (BTK).

Rhapsido se koristi za liječenje odraslih s kroničnom (dugotrajnom) spontanom urtikarijom (KSU) kada liječenje antihistaminicima ne postiže dovoljno dobar učinak.

Kod osoba s KSU-om simptomi se mogu pojaviti kada imunosni sustav (prirodna obrana tijela) postane pretjerano aktivan. Određene imunosne stanice tada aktiviraju protein koji se naziva Brutonova tirozin-kinaza, što uzrokuje pojavu koprivnjače, svrbeža i/ili oticanja. Remibrutinib djeluje tako da blokira BTK, čime pomaže spriječiti pretjeranu aktivaciju imunskih stanica i smanjuje upalu, pa se simptomi KSU-a javljaju rjeđe i u blažem obliku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rhapsido

Nemojte uzimati Rhapsido

- ako ste alergični na remibrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Rhapsido:

- ako imate ili ste ikada imali neuobičajene modrice ili krvarenje ili ako uzimate bilo koje lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja. Vidjeti u nastavku dio „Drugi lijekovi i Rhapsido“.
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat ili planirate kirurški zahvat. Vaš liječnik može zatražiti da na kratko prestanete uzimati Rhapsido prije (3 do 7 dana) i nakon (3 do 7 dana) kirurškog zahvata.

- ako ste se nedavno cijepili ili planirate cijepljenje. Određene vrste cjepiva (poznate kao živa ili živa atenuirana cjepiva) ne preporučuju se tijekom liječenja lijekom Rhapsido. Ako ste primili ili planirate primiti drugu vrstu cjepiva (poznatu kao neživo cjepivo), Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Rhapsido 1 tjedan prije i 2 tjedna nakon cijepjenja.
- ako uzimate bilo koje druge lijekove, jer bi oni mogli stupiti u interakciju s lijekom Rhapsido. Vidjeti u nastavku dio „Drugi lijekovi i Rhapsido”.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađima od 18. Nije bio ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Rhapsido

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se izdaju bez recepta.

Rhapsido može povećati sklonost krvarenju. To znači da trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate bilo koje druge lijekove ili dodatke prehrani koji povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti prethodni odlomak „Upozorenja i mjere opreza”). To uključuje bilo što od sljedećeg:

- lijekovi koji se koriste za ublažavanje boli, snižavanje vrućice ili sprječavanje krvnih ugrušaka, kao što je acetilsalicilatna kiselina.
- lijekovi koji se koriste za liječenje krvnih ugrušaka, kao što je klopidogrel.
- lijekovi koji se koriste za razrjeđivanje krvi, kao što je varfarin.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Rhapsido ili Rhapsido može povećati rizik od njihovih nuspojava:

- lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije, kao što je ritonavir.
- lijekovi koji se koriste za liječenje srčanih tegoba, kao što je digoksin.
- lijekovi koji se koriste za liječenje visokog kolesterola, kao što je rosuvastatin.
- lijekovi koji se koriste za sedaciju ili poremećaje spavanja, kao što je midazolam.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer oni mogu smanjiti učinkovitost lijeka Rhapsido:

- lijekovi koji se koriste za liječenje određenih vrsta napadaja, kao što je karbamazepin.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako ste se nedavno cijepili ili se planirate cijepiti (vidjeti prethodni odlomak „Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječenje lijekom Rhapsido se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena koje mogu zatrudnjeti, a ne koriste učinkovitu kontracepciju (kontrola začeca). Razlog tome je što su ispitivanja na životinjama pokazala da Rhapsido može uzrokovati štetne učinke na nerođeno dijete.

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Rhapsido i još tjedan dana nakon prestanka liječenja jer nije poznato prelazi li Rhapsido u majčino mlijeko.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Rhapsido i još najmanje tjedan dana nakon prestanka liječenja. Upitajte svog liječnika o učinkovitim metodama kontracepcije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Rhapsido ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Rhapsido sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rhapsido

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 25 mg dvaput na dan, jedanput ujutro i jedanput uvečer.

- Progutajte cijelu tabletu s vodom.
- Nemojte lomiti, drobiti ili žvakati tabletu prije gutanja jer bi to moglo promijeniti količinu lijeka koja dospije u Vaše tijelo.
- Da biste se lakše sjetili uzeti Rhapsido, uzimajte ga u isto vrijeme svakoga dana.
- Rhapsido se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Rhapsido i kirurški zahvati

Obavijestite svog liječnika ako ste nedavno bili podvrgnuti ili se planirate podvrgnuti kirurškom zahvatu. Liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati Rhapsido 3 do 7 dana prije te 3 do 7 dana nakon bilo kojeg planiranog medicinskog ili kirurškog zahvata.

Ako uzmete više lijeka Rhapsido nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Rhapsido nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Ako Vam kaže da odete u bolnicu, ponesite sa sobom pakiranje tableta i ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Rhapsido

Ako propustite dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Rhapsido

Prestanak liječenja lijekom Rhapsido mogao bi uzrokovati povratak simptoma KSU-a. Nemojte prestati uzimati Rhapsido ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sve nuspojave navedene u nastavku blage su do umjerene.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa i grla (infekcije gornjih dišnih puteva)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija herpes virusom
- glavobolja
- modrice
- sitne crvene točkice ispod kože (petehije)
- stvaranje modrica ispod kože (kontuzija)
- mjesto krvarenja ispod kože s plavom ili ljubičastom mrljom (ekhimozna)
- rozi ili smeđi urin/krv u urinu (hematurija)
- mučnina
- bol u trbuhu
- bol u leđima
- vrućica (pireksija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- ljubičaste ili crveno-smeđe mrlje na koži (purpura)
- plosnata, svjetlocrvena mrlja u bjeloočnici (konjunktivalno krvarenje)
- krvarenje desni (gingivalno krvarenje)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rhapsido

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rhapsido sadrži

- Djelatna tvar je remibrutinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg remibrutiniba.
- Drugi sastojci su manitol, mikrokristalična celuloza, kopovidon, umrežena karmelozanatrij, natrijev stearilfumarat, natrijev laurilsulfat. Ovojnica tablete sastoji se od poli(vinilnog alkohola), makrogola 4000, talka, titanijevog dioksida (E171), žutog željezovog oksida (E172), crvenog željezovog oksida (E172).

Kako Rhapsido izgleda i sadržaj pakiranja

Rhapsido dolazi u obliku filmom obloženih tableta od 25 mg. Tablete su svjetložute, okrugle i zaobljene. Imaju oznaku „LV” na jednoj strani i logotip tvrtke na drugoj. Promjer tablete je otprilike 7 mm.

Rhapsido se isporučuje u blisterima i dostupan je u pakiranjima koja sadrže 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.