

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rhapsido 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg remibrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világossárga, kerek, ívelt, 6,7–7,6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „LV”, a másik oldalán vállalati logót ábrázoló mélynyomásos jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rhapsido a krónikus spontán urticaria (chronic spontaneous urticaria, CSU) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagálnak megfelelően a H₁-antihisztamin-kezelésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a krónikus spontán urticaria diagnózisában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

A remibrutinib javasolt dózisa naponta kétszer (egyszer reggel és egyszer este) 25 mg *per os*.

Ha a beteg kihagyja a remibrutinib egy vagy több dózisát, arra kell utasítani, hogy a következő dózist az eredetileg tervezett időben vegye be. Nem szabad többszörös dózis remibrutinibet bevenni a kihagyott dózis vagy dózisok pótlására.

A felíró orvosnak ajánlott rendszeres időszakonként felülvizsgálnia, hogy szükséges-e folytatni a terápiát. Fontolóra kell venni a kezelés leállítását azoknál a betegeknél, akik a CSU 24 hetes kezelése után nem mutatnak terápiás választ.

Az adagolás megszakítása

Műtét esetén az azt megelőző 3–7 nap és az azt követő 3–7 nap idejére ajánlott megszakítani a remibrutinib-kezelést, a műtét típusától és a vérzés kockázatától függően (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges a dózis specifikus módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a remibrutinib alkalmazásával kapcsolatban 65 évesnél idősebb betegek esetében.

Vesekárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A remibrutinib alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rhapsido nem alkalmazható csecsemők és 6 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére, mivel nem ismert a humorális immunitás kialakulására (például a protektív immunglobulinok és a memória B-sejtek termelődésére) gyakorolt lehetséges hatása.

A remibrutinib biztonságosságát és hatásosságát 6 és 18 év közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A remibrutinib bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Arra kell utasítani a betegeket, hogy a tablettát egészben, vízzel nyeljék le. A teljes dózis helyes bevitele érdekében a tablettát tilos feldarabolni, összetörni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés kockázata

Enyhe és közepesen súlyos mértékű bőr- és nyálkahártyavérzés előfordult a remibrutinibbel kezelt betegek körében. A leggyakrabban bejelentett események vérömlennyel kapcsolatosak voltak, például petechiák és zúzódás (lásd 4.8 pont).

Az antithromboticus gyógyszerek mellett remibrutinib-terápiában is részesülő betegeknél nagyobb lehet a vérzési kockázat. Mérlegelni kell a remibrutinib és az antithromboticus hatóanyagok együttes alkalmazásának előnyeit és kockázatait (lásd 4.5 pont).

A betegeket tájékoztatni kell, hogy jelentős vérzés gyanúját felvető jelek és tünetek esetén orvosi segítséget kell kérniük. Jelentős vérzés gyanúja esetén meg kell szakítani a remibrutinibbel történő kezelést. Miután elmúlt a vérzés, a kezelés folytatható, ha a várható előny meghaladja a kockázatot.

Műtét esetén az azt megelőző 3–7 nap és az azt követő 3–7 nap idejére ajánlott megszakítani a remibrutinib-kezelést, a műtét típusától és a vérzés kockázatától függően (lásd 4.2 pont).

Védőoltások

A remibrutinib élő, vagy élő attenuált vakcinákkal történő együttes alkalmazásának biztonságosságát nem vizsgálták. Emiatt az élő, vagy élő attenuált vakcinák alkalmazása nem javasolt a remibrutinib-kezelés ideje alatt (lásd 4.5 pont).

A reminbrutinib nem élő vakcinákkal történő együttes alkalmazásának biztonságosságát vizsgálták, ennek következtében a nem élő vakcinák alkalmazhatók a remibrutinib-kezelés ideje alatt. A nem élő vakcinákra adott immunválasz optimalizálása érdekében meg kell fontolni a remibrutinib-kezelés megszakítását (a kezelést a tervezett oltás előtt 1 héttel kezdődően kell megszakítani és az oltást követő 2 hétig kell szüneteltetni) (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

A remibrutinib a citokróm P450 3A4 izoenzim (CYP3A4) szubsztrátja, emiatt kölcsönhatásba léphet más olyan, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, vagy módosítják annak aktivitását (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4 erős inhibitoraival történő együttes alkalmazás fokozza a remibrutinib-expozíciót, ennek következtében a remibrutinib mellékhatásainak kockázata növekedhet. A CYP3A4 erős inhibitoraival történő együttes alkalmazás kerülendő (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4 közepesen erős és erős induktoraival történő együttes alkalmazás csökkenti a remibrutinib-expozíciót, ennek következtében csökkenhet a remibrutinib hatásossága. A CYP3A4 közepesen erős és erős induktoraival történő együttes alkalmazás kerülendő (lásd 4.5 pont).

Javasolt gyakrabban monitorozni a betegeket a lehetséges mellékhatások szempontjából abban az esetben, amikor a remibrutinibet szűk terápiás indexű P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrátokkal és emlőrákrezisztencia-fehérje- (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátokkal együtt alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Ismert hatású segédanyag

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A remibrutinibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja.

Olyan hatóanyagok, amelyek növelhetik a remibrutinib koncentrációját a vérben

CYP3A4-inhibitorok

Kerülni kell a remibrutinib erős CYP3A4-inhibitorokkal történő együttes alkalmazását. A ritonavir – egy erős CYP3A4-/P-gp-inhibitor – egyidejű alkalmazása a remibrutinib AUC-értékének 4,3-szeresére és C_{max} -értékének 3,3-szeresére történő növekedéséhez vezetett.

Olyan hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a remibrutinib koncentrációját a vérben

CYP3A4-induktorok

Kerülni kell a remibrutinib együttes alkalmazását erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal. Karbamazepin (erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktor) egyidejű alkalmazása a következők szerint csökkentette a remibrutinib expozícióját a vérben: a C_{max} 74%-kal, az AUC pedig 78%-kal csökkent.

Olyan hatóanyagok, amelyeknek a plazmakoncentrációját megváltoztathatja a remibrutinib

Transzporterszubsztrátok/-inhibitorok

Javasolt gyakrabban monitorozni a betegeket a lehetséges mellékhatások szempontjából abban az esetben, amikor a remibrutinibet szűk terápiás indexű P-gp- és BCRP-szubsztrátokkal együtt alkalmazzák, különösen akkor, ha már minimális koncentrációváltozás is mellékhatásokat idézhet elő. A remibrutinib egyidejű alkalmazása digoxinnal (szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrát) a digoxin AUC-értékének 1,4-szeresére és C_{max} -értékének 2,1-szeresére történő növekedéséhez vezetett. Rozuvasztatin (egy nem szűk terápiás indexű BCRP-szubsztrát) remibrutinibbel történő egyidejű alkalmazása a rozuvasztatin AUC-értékének 1,7-szeresére és C_{max} -értékének 1,6-szeresére történő növekedéséhez vezetett.

Egy gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban az alkalmazott remibrutinib (naponta kétszer 100 mg) úgy befolyásolta a midazolám (szenzitív CYP3A4-szubsztrát) farmakokinetikáját, hogy a midazolám AUC-értéke 43%-kal, C_{max} -értéke pedig 27%-kal növekedett. A remibrutinib klinikai dózisának (naponta kétszer 25 mg) hatását nem tanulmányozták, és lehetséges, hogy eltér ettől. A remibrutinibet nem alkalmazható egyidejűleg szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokkal (például ciklosporinnal, takrolimusszal, digoxinnal, warfarinnal vagy karbamazepinnel).

Szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók

A remibrutinib egyidejű alkalmazása várhatóan nem fejt ki kedvezőtlen hatást az etinilösztradiolt és levonorgesztrelt (CYP3A4-szubsztrátok) tartalmazó, szájon át alkalmazott fogamzásgátlók hatásosságára, mivel a két hatóanyag expozíciója nem csökkent napi kétszer 100 mg remibrutinib adagolása mellett (az etinilösztradiol C_{max} -értéke 1,28-szorosára, AUC-je 1,16-szorosára; a levonorgesztrell C_{max} -értéke 1,36-szorosára, AUC-je pedig 1,39-szorosára nőtt).

A remibrutinib hatása a védőoltásokra adott immunválaszra

Nincsenek adatok az élő vagy élő attenuált vakcinák hatására vonatkozóan a remibrutinibbel kezelt betegeknél, ezért ezeket az oltásokat nem javasolt remibrutinib-kezelés alatt beadni (lásd 4.4 pont).

Az oltás hatására kialakuló immunválasz egészséges önkéntesek körében végzett vizsgálata alapján nem élő vakcinák adhatók a remibrutinib-kezelés alatt. A nem élő vakcinákra adott immunválasz optimalizálása érdekében meg kell fontolni a remibrutinib-kezelés megszakítását (a kezelést a tervezett oltás előtt 1 héttel kezdődően kell megszakítani és az oltást követő 2 hétig kell szüneteltetni).

Az oltás hatására kialakuló immunválasz vizsgálata

Egy egészséges önkéntesek körében, naponta kétszer 100 mg remibrutinib alkalmazásával végzett placebokontrollos vizsgálatban nem változott meg szignifikánsan a nem élő vakcinákra adott immunválasz, ha megszakították a remibrutinib alkalmazását az oltást megelőző 1 héttől az oltást követő 2 hétig terjedő időszakra. Az egyidejű remibrutinib-kezelés azonban a T-sejt-független poliszacharid PPV23 oltásra reagálóknak számának 60%-os csökkenésével, a tengericsiga-hemocianin (keyhole limpet haemocyanin, KLH) oltásra (T-sejt-függő neoantigén) adott IgG-válasz 21%-os csökkenésével, a (T-sejt-függő) influenza vakcina 4 antigénjéből 3-nál hasonló válaszaránnyal (1–14% csökkenés), és a 4-ből 1 influenza antigén esetében 27%-os csökkenéssel járt együtt.

A remibrutinib hatása az antithromboticus hatóanyagokra

Nincsenek adatok a remibrutinib és véralvadásgátlók együttes alkalmazásáról. Mérlegelni kell a remibrutinib és az antithromboticus hatóanyagok együttes alkalmazásának előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes, szexuálisan aktív nőknek hatékony (1% alatti teherbe esési arányt eredményező) fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a remibrutinib-kezelés alatt, és az utolsó dózist követően még legalább 1 hétig. A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy állatkísérletes vizsgálatokban kimutatták a remibrutinib káros hatását a fejlődő magzatra (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A remibrutinib terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Rhapsido alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a remibrutinib/ a remibrutinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülöttek/csecsemők vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A remibrutinib-kezelés alkalmazása alatt és az utolsó dózis bevétele után 1 hétig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nincsenek adatok a remibrutinib emberi termékenységre gyakorolt hatásáról. Nem észleltek a termékenységre kifejtett nemkívánatos hatásokat hím és nőtény patkányoknál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rhapsido nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a felső légúti fertőzés (14,7%), mint például a nasopharyngitis (6,6%) és az influenza (2,5%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb mellékhatással kezdve. Továbbá az egyes mellékhatásokhoz rendelt gyakorisági kategóriák a következő besoroláson alapulnak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat Mellékhatások*

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzések ¹	Nagyon gyakori
	Herpesvírus-infekciók ²	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérömleny Petechiák Zúzódás ³ Ecchymosis Purpura	Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori
	Vérzés Haematuria Orrvérzés Kötőhártya-bevérzés Ínyvérzés	Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Gyakori
	Hasi fájdalom	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyakori
<p>* A CSU 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú vizsgálatait</p> <p>¹ A felső légúti fertőzés magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: felső légúti fertőzés, akut sinusitis, krónikus sinusitis, H1N1 influenza, influenza, laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, <i>Streptococcus</i> okozta pharyngitis, pharyngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, bakteriális tonsillitis, bakteriális felső légúti fertőzés, vírusos felső légúti fertőzés</p> <p>² A herpesvírus-fertőzés magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: herpes simplex, herpes zoster, orális herpes</p> <p>³ A zúzódás magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: zúzódás, fokozott hajlam vérömleny kialakulására, haematoma.</p>		

A remibrutinib biztonságossági profilja a REMIX-1 és REMIX-2 vizsgálatokban legfeljebb 52 hétig kezelt betegeknél összhangban maradt az 1. táblázatban feltüntetett mellékhatásokkal.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőr- és nyálkahártya-vérzések

Az összevont adatkészletet tekintve (REMIX-1 és REMIX-2 III. fázisú vizsgálatok) a 24 hetes, placebokontrollos, kettős vak kezelési periódusban a remibrutinibbel kezelt betegek 7,8%-ánál fordultak elő bőr- vagy nyálkahártya-vérzéses esetek (az 1. táblázatban az „Érbetegségek és tünetek” kategória részeként szerepel). A leggyakrabban bejelentett események vérömlennyel voltak kapcsolatosak: petechiák (3,8%) és zúzódás (2,3%). Összességében a remibrutinibbel kezelt betegek 92,0%-ánál ezek a mellékhatások enyhék, 8,0%-uknál pedig közepesen súlyosak voltak. A kialakulásig eltelt idő mediánja 25 nap volt, a tünetek fennállásának medián időtartama pedig 22 nap volt. Az események mindegyike spontán módon, további kezelés nélkül rendeződött. A bőr- és nyálkahártya-vérzés, valamint az alacsony vérlemezkeszám között nem figyeltek meg összefüggést. Remibrutinib és antikoagulánsok együttes alkalmazása a klinikai vizsgálatokban nem volt megengedett, de vérlemezkegátlók (acetilszalicilsav [≤100 mg/nap] vagy klopidoogrel [≤75 mg/nap]) egyidejű alkalmazása engedélyezett volt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A kezelt betegek 0,5%-ánál kellett abbahagyni a remibrutinib-kezelést bőr- vagy nyálkahártya-vérzés miatt, és a betegek 1,0%-ánál kellett megszakítani a remibrutinib-kezelést (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az I. fázisú klinikai vizsgálatokban legfeljebb 600 mg/nap dózisú remibrutinib alkalmazása során nem igazoltak dóziskorlátozó nemkívánatos hatásokat. Nem határozták meg, melyek a remibrutinib túladagolásának jelei és tünetei, illetve a remibrutinib túladagolása esetén nem áll rendelkezésre specifikus kezelés.

Túladagolás esetén a beteget tünetileg kell kezelni, szükség esetén pedig támogató intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AA60

Hatásmechanizmus

A remibrutinib egy szelektív Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) inhibitor, amely kovalens kötést képez a BTK aktív kötőhelyén található cisztein reziduummal, ami a BTK tartós inaktiválódásához vezet. A remibrutinib CSU-ban úgy fejt ki terápiás hatását, hogy gátolja a hízósejtek és bazofilek degranulációját, beleértve a hisztamin és más proinflammatorikus mediátorok kiáramlását, amelyet az FcεRI vagy IgE ellen irányuló patogén IgE vagy IgG mediál.

Farmakodinámiás hatások

A szív elektrofiziológiája

A remibrutinibnek a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását koncentráció–QTc elemzéssel jelezték előre. Az előrejelzett átlagos QTcF-változás 90%-os konfidenciaintervallumának felső határa 10 ms alatt maradt a szupraterápiás expozíciók esetén várt C_{max} értéknél. Ezért a remibrutinib terápiás adagolása esetén nem várható klinikailag jelentős QTcF-intervallum-megnyúlás.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A remibrutinib hatásosságát és biztonságosságát két azonos elrendezésű, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték (REMIX-1 és REMIX-2) olyan felnőtt betegeknél, akiknél a második generációs H₁-antihisztaminokkal történő kezelés ellenére sem sikerült megfelelően kontrollálni a krónikus spontán urticariát.

A REMIX-1 és REMIX-2 vizsgálatokban a betegeket 2:1 arányban randomizálták, hogy a kettős vak kezelési időszak alatt 24 héten át naponta kétszer 25 mg remibrutinibet vagy placebót kapjanak szájon át, ezt követően pedig egy 28 hetes, nyílt elrendezésű kezelési időszakban minden beteg naponta kétszer 25 mg remibrutinibet kapott.

A REMIX-1 és REMIX-2 vizsgálatokba összesen 925 olyan felnőtt beteget vontak be, akiknél a második generációs H₁-antihisztaminok standard dózisával történő kezelés ellenére sem sikerült megfelelően kontrollálni a krónikus spontán urticariát (ennek meghatározása: ≥ 6 egymást követő héten át tartó viszketés és csalánkiütés). A randomizálás előtti 7 napban minden beteg heti urticariaaktivitási pontszámának (UAS7 skála) ≥ 16 -nak, (0 és 42 közötti tartomány), heti viszketéssúlyossági pontszámának (ISS7) ≥ 6 -nak (0 és 21 közötti tartomány), heti csalánkiütés-súlyossági pontszámának (HSS7) ≥ 6 -nak (0 és 21 közötti tartomány) kellett lennie. Amellett, hogy minden beteg stabil dózisu második generációs H₁-antihisztamint (bázisterápiát) kapott, a betegeknek lehetőségük volt másik második generációs H₁-antihisztamint is használni „szükség szerinti” alapon (mentő kezelés) a standard dózis 4-szereséig terjedő dózisokban. Nem vehettek részt ezekben a vizsgálatokban olyan betegek, akiknél klinikailag jelentős szív- és érrendszeri betegségre utaló bizonyíték, jelentős vérzési kockázat, véralvadási rendellenesség, jelenleg is fennálló, krónikus vagy recidiváló fertőzés volt jelen, krónikus vagy akut májbetegségben szenvedtek (amelyben fennálló hepatitis C- vagy B-fertőzés volt igazolható), az anamnéziséjükben vesebetegség, gyomor-bélrendszeri vérzés, vagy rosszindulatú daganat szerepelt az elmúlt 5 évben.

A két kezelési csoportban a demográfiai adatok és a kiindulási jellemzők jól kiegyensúlyozottak voltak. A REMIX-1 és REMIX-2 vizsgálatokban a medián életkor 45 év (tartomány: 18–79 év) és 41 év (tartomány: 18–81 év) volt, és a betegek sorrendben 9,6%-a és 7,7%-a volt 65 éves vagy idősebb, illetve a betegek 68,3%-a és 65,3%-a volt nő. A betegek UAS7 skálán mért átlagértékei sorrendben 30,28 és 29,99; átlag ISS7 értékei 14,59 és 14,15; és átlag HSS7 értékei 15,69 és 15,84 voltak. Kiinduláskor a betegek 63,4%-ának és 59,1%-ának volt súlyos a betegsége (UAS7 ≥ 28), 35,1%-ának és 38,7%-ának pedig közepesen súlyos volt a betegsége (UAS7 >16 és <28). A REMIX-1 vizsgálatban a betegek 51,7%-a, a REMIX-2 vizsgálatban pedig a betegek 46,6%-a tapasztalt korábban angiooedemát. A REMIX-1 vizsgálatban a betegek 68,1%-a, a REMIX-2 vizsgálatban pedig a betegek 69,2%-a nem kapott korábban biológiai anti-IgE gyógyszert. A leggyakrabban alkalmazott korábbi biológiai anti-IgE hatóanyag az omalizumab volt (19,5% a REMIX-1 vizsgálatban és 19,0% a REMIX-2 vizsgálatban).

A kezelési csoportokban a krónikus spontán urticaria (CSU) beválasztáskor jelentett átlagos időtartama a REMIX-1 vizsgálatban 6,6 év, a REMIX-2 vizsgálatban pedig 5,2 év volt, a CSU fennállásának időtartama pedig a betegek 39,4%-a és 29,5%-a esetében meghaladta az 5 évet.

A pivotális vizsgálatok elsődleges végpontja a következő volt:

- Az UAS7 abszolút változása a 12. héten a kiinduláshoz képest

A pivotális vizsgálatok másodlagos végpontjai a következők voltak:

- az ISS7 és a HSS7 értékeinek abszolút változása a kiinduláshoz képest a 12. héten
- a jól kontrollált betegséget elérő betegek aránya (UAS7 ≤ 6) a 2. és a 12. héten
- a viszketés és a csalánkiütés teljes megszűnését elérő betegek aránya (UAS7 = 0) a 12. héten
- a bőrgyógyászati életminőséget mérő Dermatology Life Quality Index (DLQI) pontszámában a 0–1 értéket (igen/nem) elérő betegek aránya a 12. héten
- azon hetek száma a 12. hétig, amíg a betegségaktivitás kontrollált maradt (UAS7 ≤ 6)
- angiooedema-mentes hetek száma (heti angiooedema-aktivitási pontszám [AAS7] = 0) a 12. hétig.

Klinikai válasz

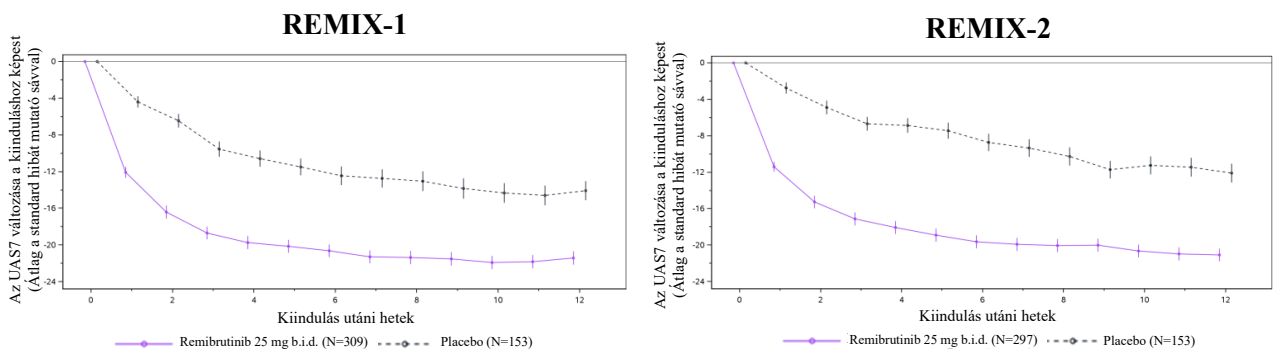
A REMIX-1 és a REMIX-2 vizsgálatokban mind az elsődleges, mind az összes másodlagos végpont teljesült, és a remibrutinibbel kezelt betegekénél statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulás mutatkozott a viszketés és a csalánkiütés tüneteiben a placebót kapó betegekhez képest. Az eredményeket a 2. táblázat és az 1. ábra ismerteti.

2. táblázat Hatásossági eredmények a REMIX-1 és REMIX-2 vizsgálatokban a 12. héten^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
UAS7 változása a 12. héten a kiinduláshoz képest				
LS-átlag (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS-átlag (SE) CFB különbség a placebóval szemben	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95%-os CI a különbségre	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-érték	<0,001		<0,001	
ISS7 változása a 12. héten a kiinduláshoz képest				
LS-átlag (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS-átlag (SE) CFB különbség a placebóval szemben	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95%-os CI a különbségre	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-érték	<0,001		<0,001	
HSS7 változása a 12. héten a kiinduláshoz képest				
LS-átlag (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS-átlag (SE) CFB különbség a placebóval szemben	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95%-os CI a különbségre	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-érték	<0,001		<0,001	
UAS7 ≤6 pontszámot elérő betegek aránya a 2. héten				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Kezelések közötti különbség placebóval összehasonlítva	30,20		24,55	
(95%-os CI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-érték	<0,001		<0,001	
UAS7 ≤6 pontszámot elérő betegek aránya a 12. héten				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Kezelések közötti különbség placebóval összehasonlítva	25,44		27,61	
(95%-os CI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-érték	<0,001		<0,001	
UAS7 = 0 pontszámot elérő betegek aránya a 12. héten				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Kezelések közötti különbség placebóval összehasonlítva	20,55		21,60	
(95%-os CI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-érték	<0,001		<0,001	
DLQI = 0–1 választ elérő betegek aránya a 12. héten				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Kezelések közötti különbség placebóval összehasonlítva	17,65		18,21	
(95%-os CI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-érték	<0,001		<0,001	
UAS7 ≤6 értékkel jellemzett hetek kumulatív száma a kiindulás és a 12. hét között				
LS-átlag (standard hiba)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Arányhányados	2,69		3,26	
(95%-os CI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-érték	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
AAS7 = 0 értékkel jellemzett hetek kumulatív száma a kiindulás és a 12. hét között				
LS-átlag (standard hiba)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Arányhányados	1,25		1,32	
(95%-os CI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-érték	<0,001		<0,001	
LS-átlag: legkisebb négyzetek átlaga, SE: standard hiba, CFB: változás a kiinduláshoz képest, CI: konfidenciaintervallum, p-érték: egyoldalú p-érték, UAS7: urticariaaktivitás heti pontszáma, ISS7: viszketés súlyosságának heti pontszáma, HSS7: csalánkiütés súlyosságának heti pontszáma, DLQI: bőrgyógyászati életminőségi index, AAS7: angioedema-aktivitás heti pontszáma.				
^a Minden végpont névleges egyoldalú p<0,001 értékkel				
^b Egy végpont a 2. hétről (az összes többi végpont a 12. hétről)				

1. ábra Az urticariaaktivitás heti pontszámának (UAS7) átlagos időbeli változása a kiinduláshoz képest a 12. hétig a REMIX-1 és a REMIX-2 vizsgálatban (megfigyelt adatok)



b.i.d. = naponta kétszer

Alcsoportelemzések a remibrutinib-kezelés konzisztens előnyét mutatták ki a placebóval szemben minden vizsgálati alcsoportban, beleértve a korábbi anti-IgE biológiai gyógyszer-expozíciót és az összesített IgE-szintet.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a(z) Rhapsido vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően CSU-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A remibrutinib gyorsan felszívódik és eléri a C_{max} értéket a vérben körülbelül 1 órával a dózis bevétele után, minden vizsgált dózis esetében (0,5 mg-tól 600 mg-ig). A felszívódás nagyrészt teljesnek tekinthető (86,9%). Oralis alkalmazás esetén a teljes biohasznosulás 33,8%.

Étkezés hatása

Magas zsírtartalmú étkezés után a remibrutinib AUC-értéke 33%-kal nőtt, C_{max} -értéke pedig 5%-kal csökkent, a remibrutinib éhgyomorra történő alkalmazásához viszonyítva. A remibrutinib étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A remibrutinib könnyen eloszlik a vérsejtekben, a vér-plazma arány 0,813. A plazmafehérje-kötődés mértéke 95,4%-os, a koncentrációtól függetlenül. A populációs farmakokinetikai (PopPK) elemzésből származó összesített adatok alapján dinamikus egyensúlyi állapotban az eloszlási térfogat 58 liter (centrális kompartment) és 1180 liter (perifériás kompartment) volt.

Biotranszformáció

A remibrutinibet elsősorban a CYP3A4 enzim metabolizálja, amelynek során 18 inaktív metabolit képződik; ezek mindegyike kis mennyiségben jelent meg a keringésben. A remibrutinib volt a legnagyobb koncentrációjú vegyület a vérben (16,7%).

In vitro vizsgálatok

Az *in vitro* CYP-metabolizmusért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős. Az *in vitro* adatok alapján a remibrutinib P-gp-szubsztrát.

Elimináció

A remibrutinib átlagos eliminációs felezési ideje dinamikus egyensúlyi állapotban 1 és 2 óra között van. A PopPK-elemzéssel meghatározott átlagos látszólagos orális clearance dinamikus egyensúlyi állapotban (CL_{ss}/F) 160 liter/óra. 100 mg [¹⁴C]-remibrutinib intravénás alkalmazása után a radioaktivitás (remibrutinib és metabolitok) exkréciója a beadott dózis körülbelül 72,9%-a volt a székletben és 27,1%-a a vizeletben. A remibrutinib változatlan formában történő renális kiválasztódása, szájon át történő adagolás után, a dózis 1%-a alatt volt.

Linearitás/nonlinearitás

A remibrutinib farmakokinetikája dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőlegesen lineáris a 10–200 mg-os teljesnapidózis-tartományban.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A klinikai farmakokinetikai és farmakodinámiás (PK/PD) adatok alapján a becsült BTK-receptor-telítettség $\geq 96\%$ a vérben, amely egész nap fennmaradt naponta kétszer 25 mg remibrutinib alkalmazása esetén.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzés nem igazolta klinikailag releváns hatását az életkornak (18–80 év közöttiek), a nemnek (63,5% nő és 36,5% férfi), a rassznak/etnikai hovatartozásnak (59,3% nem ázsiai, 8,8% kontinentális kínai, 12,2% japán és 19,7% egyéb ázsiai alany volt) vagy a testtömegnek (39–162 kg; átlag 74,8 kg) a remibrutinib farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

A vesekárosodásnak a remibrutinib farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem értékelték külön klinikai vizsgálatban. Egy populációs farmakokinetikai elemzés során nem figyeltek meg klinikailag jelentős összefüggést a vesefunkciós vizsgálati eredmények és a remibrutinib farmakokinetikája között. A populációs farmakokinetikai elemzésben a vizsgált személyek 19,3%-ánál állt fenn enyhe, 2,2%-ánál közepesen súlyos és 0,1%-ánál súlyos vesekárosodás.

Májkárosodás

A szájon át alkalmazott, naponta kétszer 25 mg remibrutinib adása után dinamikus egyensúlyi állapotban az enyhe májkárosodással élő alanyoknál (Child–Pugh A osztály) a remibrutinib C_{\max} -értéke 1,85-szorosa, az AUC-értéke pedig 2,15-szorosa; közepesen súlyos májkárosodás esetén (Child–Pugh B osztály) a C_{\max} 1,65-szorosa, az AUC 2,07-szorosa volt, súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegeknek pedig a C_{\max} 1,99-szorosa, az AUC pedig 3,12-szorosa volt a normális májfunkciójú vizsgálati alanyok értékeinek. A remibrutinib fehérjekötődésében nem volt különbség a májkárosodásban szenvedő alanyok és a normál májfunkciójú alanyok között (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb betegeknek nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat remibrutinibbel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A remibrutinib gátolta az elsődleges antitest-válaszokat rágcsálókön végzett farmakológiai vizsgálatokban, és megnövelte a patkányok farokvérzésének időtartamát a haemostasis értékelési során. A fenti, farmakológiai és klinikailag releváns expozíciók esetében végzett megfigyeléseket a remibrutinibnek sorrendben a specifikus B-sejtekre, valamint a vérlemezkékre gyakorolt hatásaival hozták összefüggésbe. A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogénitási és fototoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban további különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxicitás

Vemhes nyulakon végzett embrionális-magzati fejlődési (EFD) vizsgálatokban magzati külső rendellenességek (nyitott/homályos szemek, kicsi állkapcsok, a mellső végtagok hiperflexiója) és anyai toxicitás (átmenetileg csökkent táplálékfelvétel és nemkívánatos klinikai jelek) léptek fel az ajánlott maximális humán dózis (MRHD: 25 mg napi kétszer) körülbelül 141-szeresének adásakor, ahol a megfigyelhető nemkívánatos hatást nem okozó szinten (NOAEL) alapuló biztonságossági határérték az AUC alapján ajánlott maximális humán dózis (25 mg naponta kétszer) 23-szorosa volt. A magzatokra vonatkozó megfigyelések esetében nem tekintették valószínűnek, hogy azok az anyai toxicitás következményei lettek volna. Patkányokon végzett vizsgálatokban, ahol a NOAEL-alapú biztonságossági határérték a dinamikus egyensúlyi állapot AUC értékének 126-szorosa, az ajánlott maximális humán dózissal való expozícióval összehasonlítva nem figyeltek meg az embrionális vagy magzati fejlődésre kifejtett hatást.

Egy patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési (pre- and postnatal development, PPND) vizsgálatban a remibrutinib nemkívánatos hatásokat váltott ki az anyaállatokban (haldoklás és toxicitás klinikai jelei, kissé hosszabb vemhességi idő) és az utódokban az 1. szoptatási napig (kissé magasabb átlagos számú halvaszületés, elhullott vagy hiányzó utód, valamint kisebb átlagos alomméret) úgy, hogy a NOAEL-alapú biztonságossági határérték az anyai állatoknál és az utódoknál az AUC alapján az ajánlott maximális humán dózis (naponta kétszer 25 mg) körülbelül 67-szerese volt. A felnőttkorig eljutott túlélő utódoknál nem figyeltek meg nemkívánatos hatásokat.

Egy patkányokon végzett termékenységi vizsgálatban a remibrutinib nem befolyásolta a nőstény vagy hím patkányok termékenységét a maximálisan elérhető expozícióig, amely az AUC alapján 79-szerese, illetve 15-szöröse volt a naponta kétszeri 25 mg-os ajánlott maximális humán dózis expozíciójának.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit
mikrokristályos cellulóz
kopovidon
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-sztearil-fumarát
nátrium-lauril-szulfát

Tablettabevonat

poli(vinil-alkohol)
makrogol 4000
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Rhapsido alumínium fóliával lezárt PA/Al/PVC/Al (poliamid/alumínium/polivinilklorid/alumínium) buborékcsoomagolásban kerül forgalomba, és 30 db, 60 db vagy 180 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2024/001-003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rhapsido 25 mg filmtabletta
remibrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg remibrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta
60 filmtabletta
180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne darabolja fel, ne törje össze és ne rágja szét.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2024/001	30 filmtabletta
EU/1/26/2024/002	60 filmtabletta
EU/1/26/2024/003	180 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rhapsido 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rhapsido 25 mg tableta
remibrutinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rhapsido 25 mg filmtabletta remibrutinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rhapsido és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rhapsido szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rhapsido-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rhapsido-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rhapsido és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Rhapsido?

A Rhapsido hatóanyaga a remibrutinib, amely a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Rhapsido-t a krónikus (hosszú ideig fennálló) spontán csalánkiütés (urtikária) (angol rövidítéssel: CSU) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtt betegeknél, akiknél az antihisztaminokkal végzett kezelés nem hat megfelelően.

A CSU-ban szenvedő betegek tünetei akkor jelenhetnek meg, amikor az immunrendszer (a test természetes védekező rendszere) túlműködővé válik. Bizonyos immunsejtek bekapcsolják a Bruton-féle tirozin-kináz nevű fehérjét, ez pedig csalánkiütéseket, viszketést és/vagy duzzanatot idéz elő. A remibrutinib úgy hat, hogy gátolja a BTK-t, ezzel segít megakadályozni, hogy az immunsejtek túlműködjenek és csökkenti a gyulladást, aminek következtében a CSU tünetei ritkábban és kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

2. Tudnivalók a Rhapsido szedése előtt

Ne szedje a Rhapsido-t

- ha allergiás a remibrutinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rhapsido szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha Ön tapasztalt már vagy most is tapasztal szokatlan vérömlenyt vagy vérzést, illetve ha olyan gyógyszert szed, amely növelheti a vérzés kockázatát. Lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Rhapsido” pontot alább.
- Ha a közelmúltban műtétet végeztek Önnél, vagy ha műtét előtt áll. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy rövid időre hagyja abba a Rhapsido szedését a műtéti beavatkozás előtt (3–7 napig) és után (további 3–7 napig).
- Ha a közelmúltban kapott vagy hamarosan kapni fog védőoltást. Bizonyos típusú (élő, vagy élő attenuált kórokozót tartalmazó) védőoltások alkalmazása nem javasolt a Rhapsido-kezelés idején. Ha a közelmúltban kapott vagy hamarosan kapni fog egy másik típusú (élő kórokozót nem tartalmazó) védőoltást, a kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy a védőoltás beadása előtt 1 hétig és utána 2 hétig ne szedje a Rhapsido-t.
- Ha valamilyen egyéb gyógyszert is szed, ezek ugyanis kölcsönhatásba léphetnek a Rhapsido-val. Lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Rhapsido” pontot alább.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek. Még nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Rhapsido

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket.

A Rhapsido hatására könnyebben alakulhat ki Önnél vérzés. Emiatt el kell mondania a kezelőorvosának, ha bármilyen egyéb gyógyszert vagy étrend-kiegészítőt szed, amely növeli a vérzési kockázatot (lásd fent a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontban). Ilyen készítmények a következők:

- fájdalom- és lázcsillapításra vagy vérrögképződés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek, például acetilszalicilsav.
- vérrögök elleni kezelésre alkalmazott gyógyszerek, például klopidozegril.
- véralvadásgátló („vérhígító”) gyógyszerek, például warfarin.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek növelhetik a Rhapsido mellékhatásainak kockázatát, vagy a Rhapsido növelheti ezek mellékhatásainak kockázatát:

- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például ritonavir.
- szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például digoxin.
- magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például rozuvaszatin.
- bódításra, altatásra, vagy alvászavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például midazolám.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek csökkenthetik a Rhapsido hatásosságát:

- bizonyos típusú görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például karbamazepin.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nemrégiben védőoltást kapott vagy ha védőoltás beadását tervezi (lásd a fenti „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontban).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Rhapsido-kezelés nem javasolt terhesség során, illetve olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást. Ez azért fontos, mert állatkísérletek során azt találták, hogy a Rhapsido károsíthatja a magzatot.

Ne szoptasson a Rhapsido-kezelés ideje alatt, valamint további 1 hétig a kezelés abbahagyását követően, mivel nem ismert, hogy a Rhapsido hatóanyaga bejut-e az anyatejbe.

Ha Ön fogamzóképes nő, a teherbeesés elkerüléséhez hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Rhapsido-kezelés ideje alatt, valamint még legalább 1 hétig a kezelés abbahagyását követően. Kérdezze meg kezelőorvosát a hatékony fogamzásgátló módszerekről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rhapsido nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Rhapsido nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rhapsido-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 25 mg-os tablettá naponta kétszer: egyszer reggel és egyszer este.

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- Ne darabolja fel, ne törje össze és ne rágja szét a tablettát lenyelés előtt, mivel ez befolyásolhatja a szervezetébe jutó gyógyszer mennyiségét.
- A Rhapsido-t minden nap ugyanabban az időpontban vegye be, nehogy elfeledkezzen róla.
- A Rhapsido bevehető étkezés közben vagy az étkezéstől függetlenül is.

A Rhapsido alkalmazása műtét esetén

Mondja el kezelőorvosának, ha nemrégiben műtéten esett át vagy ha műtétre van előjegyezve. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy hagyja abba a Rhapsido szedését bármilyen orvosi vagy műtéti beavatkozás előtt 3–7 napig, és utána további 3–7 napig.

Ha az előírtnál több Rhapsido-t vett be

Ha az előírtnál több Rhapsido-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz. Amennyiben kórházba kell mennie, vigye magával a tablettákat a csomagolással együtt, illetve ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Rhapsido-t

Ha kihagy egy adagot, a következőt akkor vegye be, amikor esedékessé válik. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rhapsido szedését

Ha abbahagyja a Rhapsido-kezelést, a krónikus spontán csalánkiütés tünetei visszatérhetnek. Ne hagyja abba a Rhapsido szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa arra nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások mindegyike enyhe vagy közepesen súlyos.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Orr- és torokfertőzések (felső légúti fertőzések)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Herpeszvírus-fertőzés
- Fejfájás
- Vérömleny
- Apró, vörös pontok a bőr alatt (petechiák)
- Vérömleny a bőr alatt (véraláfutás)
- Bőr alatti bevérzés, kék vagy lilás folt formájában
- Rózsaszín vagy barna vizelet/véres vizelet (hematúria)
- Émelygés (hányinger)
- Hasi fájdalom
- Hátfájás
- Láz

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Orrvérzés
- Lila vagy vörösesbarna foltok a bőrön (purpura)
- Lapos, élénkörös folt a szemfehérjén (kötőhártya-bevérzés)
- Ínyvérzés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rhapsido-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagolás fóliáján feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rhapsido?

- A készítmény hatóanyaga a remibrutinib. 25 mg remibrutinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mannit, mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-sztearil-fumarát, nátrium-lauril-szulfát. A tablettabevonat összetevői: poli(vinil-alkohol), makrogol 4000, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Rhapsido külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rhapsido 25 mg hatóanyag-tartalmú filmtabletta formájában érhető el. A tablettá világossárga színű, kerek és ívelt. Egyik oldalán „LV”, a másik oldalán vállalati logót ábrázoló mélynyomásos jelzés található. A tablettá átmérője hozzávetőlegesen 7 mm.

A Rhapsido buborécsomagolásban, 30 db, 60 db vagy 180 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.