

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rhapsido 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di remibrutinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film di colore giallo chiaro, rotonda, curva, del diametro compreso tra 6,7 e 7 mm, con impressi "LV" su un lato e il logo aziendale sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rhapsido è indicato per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea (OCS) in pazienti adulti con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'orticaria cronica spontanea.

Posologia

La dose raccomandata di remibrutinib è 25 mg per via orale due volte al giorno, una volta al mattino e una volta alla sera.

Se il paziente dimentica una o più dosi di remibrutinib, deve essere informato di assumere la dose successiva all'orario regolarmente programmato. Non devono essere assunte dosi aggiuntive di remibrutinib per compensare la mancanza di una o più dosi.

Si consiglia ai prescrittori di rivalutare periodicamente la necessità di continuare la terapia. Nei pazienti che dopo 24 settimane di trattamento dell'OCS non hanno mostrato alcuna risposta, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Sospensione della dose

Si raccomanda di sospendere remibrutinib per un periodo da 3 a 7 giorni prima di un intervento chirurgico e da 3 a 7 giorni dopo un intervento chirurgico, sulla base del tipo di chirurgia e del rischio di sanguinamento (vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni), non è richiesto uno specifico adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti di età superiore a 65 anni, i dati disponibili sull'uso di remibrutinib sono limitati.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è richiesto alcun adattamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di remibrutinib non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei neonati e nei bambini di età inferiore a 6 anni, Rhapsido non deve essere usato a causa di potenziali conseguenze non note sulla maturazione dell'immunità umorale (per esempio, generazione di immunoglobuline protettive e delle cellule B di memoria).

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di remibrutinib non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Remibrutinib può essere assunto con o senza cibo. I pazienti devono essere informati di deglutire la compressa intera con acqua. Le compresse non devono essere spezzate, frantumate o masticate al fine di assicurarsi che l'intera dose sia correttamente assunta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di sanguinamento

Nei pazienti trattati con remibrutinib si sono manifestati eventi di sanguinamento mucocutaneo da lievi a moderati. Gli eventi più frequentemente segnalati sono stati correlati a lividura, come petecchie e contusione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che ricevono agenti antitrombotici con remibrutinib possono avere un rischio aumentato di sanguinamento. Devono essere considerati i rischi e i benefici della somministrazione contemporanea di agenti antitrombotici con remibrutinib (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se si manifestano segni e sintomi che suggeriscono un sanguinamento significativo. Se si sospetta un sanguinamento significativo, il trattamento con remibrutinib deve essere interrotto. Una volta risolto, se ci si aspetta che il beneficio superi il rischio, il trattamento può essere ripreso.

Si raccomanda di sospendere il trattamento con remibrutinib per un periodo da 3 a 7 giorni prima di un intervento chirurgico e da 3 a 7 giorni dopo un intervento chirurgico, sulla base del tipo di chirurgia e del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.2).

Vaccinazioni

La sicurezza di remibrutinib con vaccini vivi o vivi-attenuati, non è stata studiata. Pertanto, durante il trattamento con remibrutinib, la vaccinazione con vaccini vivi o vivi-attenuati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

E' stata studiata la sicurezza di remibrutinib con vaccini inattivati, pertanto, i vaccini inattivati possono essere somministrati durante il trattamento con remibrutinib. Per ottimizzare la risposta immunitaria ai vaccini inattivati, si deve considerare l'interruzione del trattamento con remibrutinib (da 1 settimana prima della vaccinazione prevista fino a 2 settimane dopo la vaccinazione) (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni

Remibrutinib è un substrato dell'enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), esiste quindi una potenziale interazione con altri medicinali somministrati contemporaneamente che sono metabolizzati dal CYP3A4 o modulano l'attività del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante con forti inibitori del CYP3A4 aumenta l'esposizione a remibrutinib e, di conseguenza, può aumentare il rischio di reazioni avverse con remibrutinib. L'uso concomitante con forti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante con induttori forti o moderati del CYP3A4 diminuisce l'esposizione a remibrutinib e, di conseguenza, può diminuire l'efficacia di remibrutinib. L'uso concomitante con induttori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Quando remibrutinib è utilizzato con substrati della glicoproteina P (P-gp) e con substrati della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) con un basso indice terapeutico, si raccomanda di controllare i pazienti più frequentemente per potenziali reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Remibrutinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4.

Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di remibrutinib

Inibitori del CYP3A4

La somministrazione contemporanea di remibrutinib con forti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata. La somministrazione contemporanea di ritonavir, un forte inibitore del CYP3A4/P-gp, ha provocato un aumento di 4,3 volte dell'AUC e di 3,3 volte della C_{max} di remibrutinib.

Principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di remibrutinib

Induttori del CYP3A4

La somministrazione contemporanea di remibrutinib con induttori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitata. La somministrazione contemporanea di carbamazepina (un induttore da forte a moderato del CYP3A4) ha ridotto la concentrazione plasmatica di remibrutinib del 74% (C_{max}) e del 78% (AUC).

Principi attivi le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da remibrutinib

Inibitori/substrati del trasporto

Quando remibrutinib è usato con substrati della P-gp e della BCRP con un basso indice terapeutico, si raccomanda di controllare i pazienti più frequentemente per potenziali reazioni avverse, soprattutto quando modifiche minime della concentrazione possono condurre a reazioni avverse. La somministrazione contemporanea di digossina (substrato della P-gp con basso indice terapeutico) con remibrutinib ha condotto a un aumento di 1,4 volte dell'AUC e di 2,1 volte della C_{max} della digossina. La somministrazione contemporanea di rosuvastatina (un substrato della BCRP senza basso indice terapeutico) con remibrutinib ha condotto a un aumento di 1,7 volte dell'AUC e un aumento di 1,6 volte della C_{max} della rosuvastatina.

In uno studio di interazione farmacologica, l'effetto della somministrazione di remibrutinib (100 mg due volte al giorno) sulla farmacocinetica di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) ha condotto a un aumento del 43% dell'AUC e a un aumento del 27% della C_{max} di midazolam. L'effetto della dose clinica di remibrutinib (25 mg due volte al giorno) non è stato studiato e potrebbe essere diverso. Remibrutinib non deve essere usato in somministrazione contemporanea con substrati del CYP3A4 che hanno basso indice terapeutico (per esempio, ciclosporina, tacrolimus, digossina, warfarin, carbamazepina).

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di remibrutinib non si prevede abbia un effetto avverso sull'efficacia dei contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel (substrati del CYP3A4), poiché la loro esposizione non è ridotta in presenza di remibrutinib 100 mg due volte al giorno (aumento, rispettivamente, della C_{max} di 1,28 e 1,36 volte e dell'AUC di 1,16 e 1,39 volte,).

Effetto di remibrutinib sulla risposta immunitaria ai vaccini

Non ci sono dati disponibili sugli effetti dei vaccini vivi o vivi attenuati nei pazienti che assumono remibrutinib e questi vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente a remibrutinib (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base di uno studio sulla risposta immunitaria alla vaccinazione in volontari sani, i vaccini inattivati possono essere somministrati durante il trattamento con remibrutinib. Per ottimizzare la risposta immunitaria ai vaccini inattivati, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con remibrutinib (da 1 settimana prima della vaccinazione programmata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione).

Studio sulla risposta immunitaria alla vaccinazione

In uno studio controllato contro placebo in volontari sani che prendevano 100 mg di remibrutinib due volte al giorno, quando remibrutinib è stato interrotto da 1 settimana prima a 2 settimane dopo la vaccinazione, la risposta immunitaria ai vaccini inattivati non è stata modificata in maniera significativa. Tuttavia, il trattamento concomitante con remibrutinib è stato associato a una riduzione del 60% dei soggetti che hanno risposto al trattamento con il vaccino polisaccaride PP23 cellule T-indipendente, una riduzione del 21% della risposta mediata dalle IgG al vaccino (neoantigene cellule T-indipendente) contro l'emocianina della patella a buco di serratura (KLH, *Keyhole Limpet Haemocyanin*), tassi di risposta comparabili (1-14% di riduzione) nel vaccino influenzale (cellule T-dipendente) per 3 antigeni su 4 e a una riduzione del 27% per 1 su 4 degli antigeni influenzali.

Effetto di remibrutinib sugli agenti antitrombotici

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione contemporanea di remibrutinib con gli anticoagulanti. Devono essere considerati i rischi e i benefici della somministrazione contemporanea di remibrutinib con agenti antitrombotici (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile sessualmente attive, durante il trattamento con remibrutinib e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose, devono usare misure contraccettive efficaci (metodi che risultino in tassi di gravidanza inferiori a 1%). Le donne in età fertile devono essere informate che gli studi sugli animali hanno dimostrato che remibrutinib è dannoso per lo sviluppo del feto (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Nelle donne in gravidanza, i dati relativi all'uso di remibrutinib sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Rhapsido non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se remibrutinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con remibrutinib e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto di remibrutinib sulla fertilità umana. In ratti maschi e femmine, non sono stati osservati eventi avversi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rhapsido non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono le infezioni delle vie respiratorie superiori (14,7%) come nasofaringite (6,6%) e influenza (2,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono state classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. Inoltre, per ciascuna reazione avversa, la corrispondente categoria di frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse*

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori ¹	Molto comune
	Infezioni da Herpes virus ²	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie vascolari	Lividura Peteccchie Contusione ³ Ecchimosi Porpora	Comune Comune Comune Comune Non comune
	Sanguinamento Ematuria Epistassi Sanguinamento della congiuntiva Sanguinamento gengivale	Comune Comune Non comune Non comune Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
* Studi di fase III, di 24 settimane, nell'orticaria cronica spontanea (CSU), controllati verso placebo ¹ Le infezioni delle vie respiratorie superiori includono i termini preferiti: infezioni delle vie respiratorie superiori, sinusite acuta, sinusite cronica, influenza H1N1, influenza, laringite, nasofaringite, faringite, faringite streptococcica, faringotonsillite, rinite, sinusite, tonsillite, tonsillite batterica, infezione batterica delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori. ² Le infezioni da Herpes virus includono i termini preferiti: herpes simplex, herpes zoster, herpes orale ³ Contusione include i termini preferiti: contusione, tendenza all'ecchimosi aumentata, ematoma		

Nei pazienti negli studi REMIX-1 e REMIX-2, in trattamento fino a 52 settimane, il profilo di sicurezza di remibrutinib è rimasto coerente con le reazioni avverse riportate in Tabella 1.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi di sanguinamento mucocutaneo

Nei dati raggruppati relativi al periodo di trattamento di 24 settimane degli studi di fase III, REMIX-1 e REMIX-2, in doppio cieco, controllati verso placebo, gli eventi di sanguinamento mucocutaneo (elencati in Tabella 1 sotto "Patologie vascolari") si sono manifestati nel 7,8% dei pazienti trattati con remibrutinib. Gli eventi segnalati più frequentemente sono stati correlati a lividura: petecchie (3,8%) e contusioni (2,3%). Complessivamente, nei pazienti trattati con remibrutinib, il 92,0% di questi eventi sono stati di gravità lieve e 8,0% di gravità moderata. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 25 giorni e la durata mediana è stata di 22 giorni. Tutti i casi si sono spontaneamente risolti senza necessità di un ulteriore trattamento. Non è stata osservata alcuna associazione tra eventi di sanguinamento mucocutanei e bassa conta delle piastrine. La somministrazione contemporanea di remibrutinib con anticoagulanti non è stata consentita durante gli studi clinici, ma è stata consentita la somministrazione contemporanea con antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicylico (≤ 100 mg/die) o clopidogrel (≤ 75 mg/die) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Lo 0,5% dei pazienti trattati con remibrutinib ha manifestato eventi di sanguinamento mucocutanei che hanno portato alla sospensione di remibrutinib e l'1,0% ha manifestato eventi emorragici mucocutanei che hanno portato all'interruzione di remibrutinib (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici di fase I, con dosi fino a 600 mg al giorno, non è stata osservata alcuna evidenza di eventi avversi che potessero limitare il dosaggio di remibrutinib. I segni e i sintomi di sovradosaggio di remibrutinib non sono stati stabiliti e non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio da remibrutinib.

In caso di sovradosaggio, il trattamento del paziente deve essere sintomatico e, se necessario, devono essere istituite misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA60

Meccanismo d'azione

Remibrutinib è un inibitore selettivo della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) che forma un legame covalente con un residuo di cisteina nel sito attivo della BTK, portando all'inattivazione duratura della BTK. L'effetto terapeutico di remibrutinib nell'orticaria cronica spontanea (OCS) è raggiunto attraverso l'inibizione della degranulazione di mastociti e basofili, che provoca il rilascio di istamina e di altri mediatori proinfiammatori, mediata da IgE patogene o da IgG dirette contro il FcεRI o le IgE

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia del cuore

Gli effetti di remibrutinib sull'intervallo QTc prolungato sono stati previsti mediante l'analisi concentrazione-QTc. Per la variazione media prevista del QTcF, il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% è risultato inferiore a 10 msec alla C_{max} attesa per esposizioni sovraterapeutiche. Pertanto, alle dosi terapeutiche di remibrutinib, non si prevede un significativo intervallo QTc prolungato.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di remibrutinib sono state valutate in due studi identici di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (REMIX-1 e REMIX-2), in pazienti adulti con OCS non adeguatamente controllata nonostante il trattamento con antistaminici H1 di seconda generazione.

In REMIX-1 e REMIX-2, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere, rispettivamente, remibrutinib 25 mg oppure placebo due volte al giorno, per via orale, per 24 settimane, durante il periodo di trattamento in doppio cieco e hanno continuato poi con un trattamento di 28 settimane, in aperto, durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto remibrutinib 25 mg due volte al giorno.

In REMIX-1 e REMIX-2 sono stati arruolati in totale 925 pazienti adulti ai quali era stata diagnosticata OCS, definita dalla presenza di prurito e orticaria per ≥ 6 settimane consecutive, non adeguatamente controllata nonostante il trattamento con una dose standard di antistaminici H1 di seconda generazione. Tutti i pazienti dovevano avere una valutazione (punteggio) settimanale di attività dell'orticaria (UAS7) ≥ 16 (intervallo da 0 a 42), un punteggio settimanale sull'intensità del prurito (ISS7) ≥ 6 (intervallo da 0 a 21) e un punteggio settimanale sulla gravità dell'orticaria (HSS7) ≥ 6 (intervallo da 0 a 21), nei 7 giorni precedenti la randomizzazione. Inoltre, a tutti i pazienti che ricevevano una dose stabile di antistaminici H1 di seconda generazione (terapia di base), è stato consentito l'uso di un altro antistaminico H1 di seconda generazione "secondo necessità" (terapia di soccorso), in dosi fino a 4 volte la dose standard. Sono stati esclusi da questi studi i pazienti che presentavano evidenza di malattie cardiovascolari clinicamente significative, un elevato rischio di sanguinamento, patologie della coagulazione, infezioni in corso, croniche o ricorrenti, malattia epatica cronica o acuta con evidenza di epatite B o C in corso, anamnesi di malattia renale, sanguinamento gastrointestinale o di tumori maligni negli ultimi 5 anni.

Le caratteristiche demografiche e al basale sono state generalmente ben bilanciate in tutti i gruppi. In REMIX-1 e REMIX-2, l'età mediana è stata 45 anni (intervallo: 18-79 anni) e 41 anni (intervallo: 18-81 anni), rispettivamente, con il 9,6% e il 7,7% dei pazienti di età ≥ 65 anni e il 68,3% e 65,3% di pazienti di genere femminile. I pazienti avevano, rispettivamente, una UAS7 media di 30,28 e 29,99, una ISS7 media di 14,59 e 14,15, e una HSS7 media di 15,69 e 15,84. Al basale, rispettivamente, il 63,4% e il 59,1% dei pazienti aveva una malattia grave (UAS7 ≥ 28) e il 35,1% e il 38,7% aveva una malattia moderata (UAS7 >16 e <28). In REMIX-1 e REMIX-2, rispettivamente, il 51,7% e il 46,6% dei pazienti aveva avuto precedenti episodi di angioedema. In REMIX-1 e REMIX-2, rispettivamente, il 68,1% e il 69,2% dei pazienti erano *naïve* agli anti-IgE biologici. Il medicinale biologico anti-IgE più comunemente utilizzato in precedenza era omalizumab (in REMIX-1 e REMIX-2, rispettivamente, 19,5% e 19,0%).

In REMIX-1 e REMIX-2, per tutti i gruppi di trattamento, la durata media dell'OCS segnalata al momento dell'arruolamento è stata, rispettivamente, di 6,6 e 5,2 anni, con il 39,4% e il 29,5% dei pazienti che avevano avuto una durata dell'OCS >5 anni.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) degli studi registrativi è stato:

- la variazione assoluta del UAS7 alla 12^a settimana, rispetto al basale.

Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) degli studi registrativi sono stati:

- la variazione assoluta del ISS7 e del HSS7 alla 12^a settimana, rispetto al basale;
- la percentuale di pazienti che hanno raggiunto un buon controllo della malattia (UAS7 ≤ 6) alla 2^a e alla 12^a settimana;
- la percentuale di pazienti che alla 12^a settimana hanno ottenuto un'assenza completa di prurito e orticaria (UAS7 = 0);
- la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto un valore dell'indice dermatologico di qualità della vita (*Dermatology Life Quality Index-DLQI*) = 0-1 (si/no) alla 12^a settimana;
- il numero di settimane in cui è stato mantenuto il controllo dell'attività della malattia (UAS7 ≤ 6) fino alla 12^a settimana;
- il numero di settimane senza angioedema (punteggio settimanale di attività dell'angioedema [AAS7] = 0) fino alla 12^a settimana.

Risposta clinica

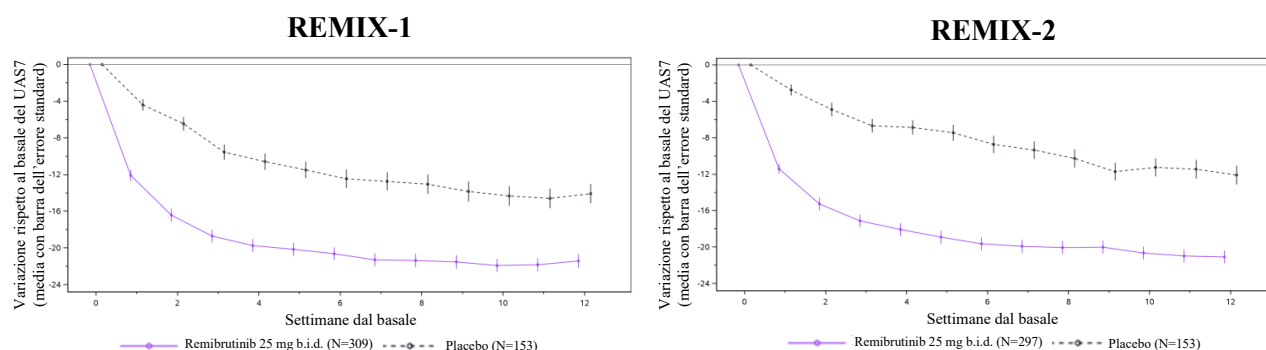
In entrambi gli studi REMIX-1 e REMIX-2, tutti gli obiettivi primari e secondari sono stati raggiunti e, nei pazienti trattati con remibrutinib sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti dei sintomi prurito e orticaria, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo. I risultati sono riportati in Tabella 2 e Figura 1.

Tabella 2 Risultati di efficacia in REMIX-1 e REMIX-2 alla 12^a settimana^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Variazione rispetto al basale del UAS7 alla 12 ^a settimana				
LS medio (ES) della CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Differenza di LS medio (ES) della CFB vs placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
IC 95% per la differenza	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Variazione rispetto al basale del ISS7 alla 12 ^a settimana				
LS medio (ES) della CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Differenza di LS medio (ES) della CFB vs placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
IC 95% per la differenza	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Variazione rispetto al basale del HSS7 alla 12 ^a settimana				
LS medio (ES) della CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Differenza di LS medio (ES) della CFB vs placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
IC 95% per la differenza	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Percentuale di pazienti con UAS7 ≤6 alla 2 ^a settimana				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Differenza del trattamento vs placebo	30,20		24,55	
(IC 95%)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Percentuale di pazienti con UAS7 ≤6 alla 12 ^a settimana				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Differenza del trattamento vs placebo	25,44		27,61	
(IC 95%)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Percentuale di pazienti con UAS7 = 0 alla 12 ^a settimana				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Differenza del trattamento vs placebo	20,55		21,60	
(IC 95%)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Percentuale di pazienti con risposta al DLQI = 0-1 alla 12 ^a settimana				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Differenza del trattamento vs placebo	17,65		18,21	
(IC 95%)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Numero cumulative di settimane con UAS7 ≤6 tra il basale e la 12 ^a settimana				
LS medio (ES)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Rapporto di frequenza	2,69		3,26	
(IC 95%)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Numero cumulativo di settimane con AAS7 = 0 tra il basale e la 12 ^a settimana				
LS medio (ES)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,3068)	6,68 (0,343)
Rapporto di frequenza	1,25		1,32	
(IC 95%)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
Valore <i>p</i>	<0,001		<0,001	
LS medio: scarto quadratico medio, ES errore standard, CFB: variazione rispetto al basale, IC: intervallo di confidenza, valore <i>p</i> : valore <i>p</i> unilaterale, UAS7: punteggio settimanale di attività dell’orticaria, ISS7: punteggio settimanale della gravità del prurito, HSS7: punteggio settimanale della gravità dell’orticaria, DLQI: indice dermatologico di qualità della vita, AAS7: punteggio settimanale di attività dell’angioedema.				
^a Tutti gli obiettivi con valore <i>p</i> unilaterale nominale <0,001				
^b Un solo obiettivo alla 2 ^a settimana (tutti gli altri obiettivi sono alla 2 ^a settimana)				

Figura 1 Variazione media nel REMIX-1 e nel REMIX-2 del UAS7 fino alla 12^a settimana (dati osservati), rispetto al basale



b.i.d. = due volte al giorno

Le analisi dei sottogruppi hanno dimostrato un consistente beneficio del trattamento con remibrutinib, rispetto al placebo, tra i sottogruppi inclusa una precedente esposizione a medicinali biologici anti-IgE e livello totale delle IgE.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rhapsido in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'OCS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Remibrutinib è rapidamente assorbito e per tutti i dosaggi studiati (da 0,5 mg a 600 mg), raggiunge la C_{max} nel sangue circa 1 ora dopo la somministrazione. L'assorbimento è considerato per lo più completo (86,9%). La biodisponibilità orale assoluta è del 33,8%.

Effetto del cibo

Con un pasto ricco di grassi l'area sotto la curva (AUC) è aumentata, rispettivamente, del 33% e la C_{max} è ridotta del 5%, rispetto alla condizione di digiuno. Remibrutinib può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Remibrutinib è distribuito rapidamente alle cellule del sangue con un rapporto sangue/plasma di 0,813. Il legame con le proteine plasmatiche raggiunge il 95,4%, ed è indipendente dalla concentrazione. Sulla base dei dati aggregati dell'analisi farmacocinetica di popolazione (PopPK), allo stato stazionario, il volume di distribuzione è stato di 58 litri (compartimento centrale) e di 1 180 litri (compartimento periferico).

Biotrasformazione

Remibrutinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, portando alla formazione di 18 metaboliti inattivi, tutti in circolazione in basse quantità. Nel sangue, remibrutinib è stato il composto più abbondante (16,7%).

Studi in vitro

In vitro, il metabolismo del CYP è guidato prevalentemente dal CYP3A4. I dati *in vitro* hanno mostrato che remibrutinib è un substrato della glicoproteina P (P-gp).

Eliminazione

Remibrutinib, allo stato stazionario, ha una emivita media di eliminazione compresa tra 1 e 2 ore. Allo stato stazionario, la *clearance* orale media apparente (CL_{ss}/F), determinata mediante l'analisi PopPK, è di 160 litri/ora. A seguito di somministrazione endovenosa di 100 mg di remibrutinib-¹⁴C], l'escrezione della radioattività (remibrutinib e metaboliti) è stata di circa il 72,9% della dose somministrata nelle feci e il 27,1% nell'urina. Dopo somministrazione orale, l'eliminazione renale di remibrutinib non modificato è stata inferiore all'1% della dose.

Linearità/Non linearità

Per una dosaggio giornaliero totale compreso tra 10 mg e 200 mg, allo stato stazionario, la farmacocinetica di remibrutinib è approssimativamente lineare.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

I dati clinici di farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD) hanno stimato, nel sangue, un'occupazione della BTK del ≥96%, mantenuta durante l'intera giornata con remibrutinib 25 mg, due volte al giorno.

Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione (PopPK) ha mostrato che non ci sono effetti sulla PK di remibrutinib clinicamente rilevanti correlati ad età (da 18 a 80 anni), sesso (63,5% femmine e 36,5% maschi), etnia (59,3% non asiatica, 8,8% cinese continentale, 12,2% giapponese e 19,7% altra etnia asiatica) e peso corporeo (da 39 a 162 kg; media di 74,8 kg).

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di remibrutinib non sono stati valutati in uno studio clinico dedicato. In un'analisi di PopPK, non è stata osservata alcuna relazione clinicamente significativa tra le prove di funzionalità renale e la farmacocinetica di remibrutinib. Nell'analisi PopPK il 19,3%, 2,2% e lo 0,1% dei soggetti avevano, rispettivamente, una compromissione renale lieve, moderata e severa.

Compromissione epatica

A seguito di una dose orale di 25 mg di remibrutinib due volte al giorno, allo stato stazionario, C_{max} e AUC di remibrutinib sono aumentate, rispettivamente, di 1,85 volte e 2,15 volte nei soggetti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A), 1,65 volte e 2,07 volte nei soggetti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) e 1,99 volte e 3,12 volte nei soggetti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Nei soggetti con compromissione epatica, non c'è stata alcuna modifica nel legame di remibrutinib con le proteine, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni, non sono stati condotti studi di farmacocinetica con remibrutinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di farmacologia nei roditori, Remibrutinib ha inibito le risposte anticorpali primarie e, nelle valutazioni dell'emostasi, ha aumentato il tempo di sanguinamento della coda di ratto. Queste osservazioni, che si sono evidenziate con esposizioni farmacologicamente e clinicamente rilevanti, sono state ritenute correlate agli effetti di remibrutinib su funzioni specifiche delle cellule B e delle piastrine. I dati preclinici, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenicità e fototossicità, non rivelano ulteriori rischi particolari per l'uomo.

Tossicità riproduttiva

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale in coniglie gravide, l'aumento delle malformazioni fetali esterne (occhi aperti/opachi, mascelle piccole, iperflessione degli arti anteriori) e della tossicità materna (consumo di cibo transitoriamente ridotto e segni clinici avversi) si è manifestato, sulla base dell'AUC, a circa 141 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*) di 25 mg due volte al giorno, con un margine di sicurezza basato su una dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL, *No Observed Effect Level*) di 23 volte la MRHD di 25 mg due volte al giorno. È stato ritenuto improbabile che le osservazioni sui feti fossero secondari alla tossicità materna. Nei ratti non è stato osservato alcun effetto sullo sviluppo embrio-fetale, con un margine di sicurezza basato, in termini di AUC allo stato stazionario, su un NOAEL di 126 volte, rispetto all'esposizione umana alla MRHD.

Nei ratti, in uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, remibrutinib ha indotto effetti avversi nelle madri animali (agonia e segni clinici di tossicità, durata della gestazione leggermente più lunga) e nella prole fino al 1° giorno di lattazione (numero medio leggermente superiore di cuccioli nati morti, deceduti o persi e dimensioni medie della cucciolata più piccole), sulla base dell'AUC, con un margine di sicurezza basato sul NOAEL per le madri animali e la prole di circa 67 volte la MRHD di 25 mg due volte al giorno. Non sono stati osservati effetti avversi per la prole sopravvissuta che si sviluppa nell'età adulta.

Nei ratti, in uno studio di fertilità, remibrutinib non ha avuto effetti sulla fertilità femminile o maschile fino alle esposizioni massime raggiungibili di 79 e, sulla base dell'AUC, 15 volte superiori alla MRHD di 25 mg due volte al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Copovidone
Croscarmellosa sodica
Sodio stearil fumarato
Sodio laurilsolfato

Rivestimento della compressa

Polivinile alcool
Macrogol 4000
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rhapsido è fornito in blister di PA/Al/PVC/Al (poliamide/alluminio/polivinile cloruro/alluminio) con foglio di copertura in alluminio ed è disponibile in confezioni contenenti 30, 60 o 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2024/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rhapsido 25 mg compresse rivestite con film
remibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg di remibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non rompere, frantumare o masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Rhapsido 25 mg compresse
remibrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rhapsido 25 mg compresse rivestite con film remibrutinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rhapsido e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rhapsido
3. Come prendere Rhapsido
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rhapsido
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rhapsido e a cosa serve

Rhapsido contiene il principio attivo remibrutinib, che appartiene a un gruppo di medicine chiamate inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (BTK).

Rhapsido è usato per il trattamento dell'orticaria cronica (di lunga durata) spontanea (OCS) negli adulti, quando il trattamento con antistaminici non funziona sufficientemente bene.

Nelle persone con OCS, i sintomi possono manifestarsi quando il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) diventa iperattivo. Alcune cellule immunitarie attivano una proteina chiamata tirosina chinasi di Bruton, che provoca orticaria, prurito e/o gonfiore. Remibrutinib agisce bloccando la BTK, in questo modo aiuta a impedire alle cellule immunitarie di diventare iperattive e riduce l'infiammazione, rendendo i sintomi dell'OCS meno frequenti e meno gravi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rhapsido

Non prenda Rhapsido

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Rhapsido:

- se ha o ha mai avuto lividi o sanguinamenti insoliti, o sta assumendo farmaci che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento. Vedere paragrafo "Altri medicinali e Rhapsido" qui di seguito;

- se ha subito un intervento chirurgico di recente o sta pianificando di farlo. Il medico potrebbe chiederle di smettere di prendere Rhapsido per un breve periodo prima (da 3 a 7 giorni) e dopo (da 3 a 7 giorni) l'intervento chirurgico;
- se ha recentemente ricevuto una vaccinazione o sta pianificando una vaccinazione. Alcuni tipi di vaccini (noti come vaccini vivi o vivi-attenuati) non sono raccomandati durante il trattamento con Rhapsido. Se ha già ricevuto o sta pianificando di ricevere un altro tipo di vaccino (noto come vaccino inattivato), il medico può chiederle di smettere di prendere Rhapsido per 1 settimana prima e 2 settimane dopo la vaccinazione;
- se sta prendendo un qualsiasi altro medicinale, perché potrebbe interagire con Rhapsido. Vedere paragrafo "Altri medicinali e Rhapsido".

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Rhapsido

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza prescrizione.

Rhapsido potrebbe farla sanguinare più facilmente. Questo significa che deve informare il medico se prende altri medicinali o integratori che aumentano il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). Questo comprende uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per alleviare il dolore, ridurre la febbre o prevenire la formazione di coaguli di sangue, come l'acido acetilsalicilico;
- medicinali usati per trattare i coaguli di sangue, come il clopidogrel;
- medicinali usati per fluidificare il sangue, come il warfarin.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, poichè potrebbero aumentare il rischio di effetti indesiderati di Rhapsido, o Rhapsido potrebbe aumentare il rischio di loro effetti indesiderati:

- medicinali usati per trattare le infezioni da HIV, come il ritonavir;
- medicinali usati per trattare problemi del cuore, come la digossina;
- medicinali usati per trattare il colesterolo alto, come la rosuvastatina;
- medicinali usati come sedativi o per i disturbi del sonno, come il midazolam.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, poichè potrebbero diminuire l'efficacia di Rhapsido:

- medicinali usati per trattare alcuni tipi di convulsioni, come la carbamazepina.

Informi il medico o il farmacista se ha recentemente ricevuto o sta pianificando una vaccinazione (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il trattamento con Rhapsido non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (controllo delle nascite). Questo perché gli studi sugli animali hanno mostrato che Rhapsido può causare danni al nascituro.

Non deve allattare durante il trattamento con Rhapsido e nella settimana successiva all'interruzione del trattamento, poichè non è noto se Rhapsido sia escreto nel latte materno.

Se è in età fertile, deve usare efficaci misure contraccettive (controllo delle nascite) durante il trattamento con Rhapsido e per almeno una settimana dopo l'interruzione del trattamento. Chieda consiglio al medico sui metodi contraccettivi efficaci.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Rhapsido non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Rhapsido contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Rhapsido

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 25 mg due volte al giorno, una compressa al mattino e una compressa alla sera.

- Deglutire la compressa intera con acqua.
- Non spezzare, frantumare o masticare la compressa prima di deglutirla poiché questo può modificare la quantità di medicinale che viene assunta.
- Per ricordarsi di prendere Rhapsido, lo prenda tutti i giorni alla stessa ora.
- Rhapsido può essere preso con o senza cibo.

Rhapsido e interventi chirurgici

Consulti il medico se sta pianificando o ha recentemente subito un intervento chirurgico. Il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di Rhapsido da 3 a 7 giorni prima e da 3 a 7 giorni dopo qualsiasi intervento medico o chirurgico pianificato.

Se prende più Rhapsido di quanto serve

Se prende più Rhapsido di quanto serve, si rivolga immediatamente al medico. Se le viene detto di andare in ospedale, porti con sé questo foglio illustrativo e la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Rhapsido

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Rhapsido

L'interruzione del trattamento con Rhapsido può causare la ricomparsa dei sintomi dell'orticaria cronica spontanea. Non interrompa il trattamento con Rhapsido a meno che non glielo abbia detto il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tutti i seguenti effetti indesiderati sono lievi o moderati.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Infezioni del naso e della gola (infezioni delle vie respiratorie superiori)

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- Infezione da Herpes virus
- Mal di testa
- Lividi

- Piccole macchie rosse sotto la pelle (petecchie)
- Lividi sotto la pelle (contusione)
- Macchia di sangue sotto la pelle, con una chiazza blu o porpora (ecchimosi)
- Urina rosa o marrone/sangue nelle urine (ematuria)
- Sensazione di star male (nausea)
- Dolore addominale
- Mal di schiena
- Febbre (piressia)

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- Sangue dal naso (epistassi)
- Macchie porpora o rosse sulla pelle (porpora)
- Chiazza rosso vivo nella parte bianca dell'occhio (sanguinamento della congiuntiva)
- Gengive sanguinanti (sanguinamento gengivale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rhapsido

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rhapsido

- Il principio attivo è remibrutinib. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg di remibrutinib.
- Gli altri componenti sono mannitolo, cellulosa microcristallina, copovidone, croscarmellosa sodica, sodio stearil fumarato, sodio lauril-solfato. Il rivestimento della compressa è costituito da polivinile alcool, macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Rhapsido e contenuto della confezione

Rhapsido è disponibile in compresse rivestite con film da 25 mg. Le compresse sono di colore giallo chiaro, rotonde e curve. Hanno "LV" su un lato e il logo aziendale sull'altro lato. La compressa ha un diametro di circa 7 mm.

Rhapsido è disponibile in blister in confezioni contenenti 30, 60 o 180 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.