

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rhapsido 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg remibrutinibo (*remibrutinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai geltonos spalvos, apvali, išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios skersmuo yra nuo 6,7 iki 7,6 mm ir kurios vienoje pusėje įspausta „LV“, o kitoje pusėje – įmonės logotipas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rhapsido skirtas gydyti lėtine spontanine dilgėline (LSD) sergančius suaugusiuosius, kurių atsakas į gydymą H1 antihistaminiais vaistiniais preparatais nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojai, turintys lėtinės spontaninės dilgėlinės diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojama remibrutinibo dozė yra po 25 mg du kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare.

Jeigu pacientas praleidžia vienos ar kelių remibrutinibo dozių vartojimą, jam reikia nurodyti, kad kitą dozę vartotų įprastu suplanuotu laiku. Negalima vartoti papildomų remibrutinibo dozių norint kompensuoti praleistą dozę ar dozes.

Gydytojams rekomenduojama periodiškai apsvarstyti tolesnio gydymo būtinybę. Pacientams, kuriems po 24 LSD gydymo savaitių nepasireiškė jokio atsako, būtina apsvarstyti gydymo nutraukimą.

Gydymo pertraukimas

Rekomenduojama pertraukti remibrutinibo vartojimą 3–7 dienoms iki chirurginės operacijos ir 3–7 dienoms po chirurginės operacijos, atsižvelgiant į operacijos tipą ir kraujavimo riziką (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) specifškai dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie remibrutinibo vartojimą pacientams, vyresniems kaip 65 metų, yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Remibrutinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Rhapsido negalima skirti kūdikiams ir vaikams iki 6 metų, kadangi nėra žinomas galimas vaistinio preparato poveikis humoralinio imuniteto brendimui (pvz., apsauginių imunoglobulinų ir atminties B ląstelių susidarymui).

Remibrutinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Remibrutinibo galima vartoti valgio metu ir nevalgius. Pacientams reikia nurodyti, kad nurytų nepažeistą tabletę, užgerdami vandeniu. Tablečių negalima dalyti, smulkinti ar kramtyti, kad būtų užtikrintas teisingas visos dozės suvartojimas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Remibrutinibu gydytiems pacientams pasireiškė lengvo arba vidutinio sunkumo kraujavimo iš gleivinių ir odos reiškinių. Dažniausi jų buvo susiję su kraujosruvomis, pvz., petechijomis ir sumušimais (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, vartojantiems antitrombozinius vaistinius preparatus kartu su remibrutinibu, gali padidėti kraujavimo rizika. Skiriant antitrombozinių vaistinių preparatų kartu su remibrutinibu, būtina apsvarstyti gydymo riziką ir naudą (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydytoją, jei atsiranda požymių ir simptomų, rodančių gausų kraujavimą. Jeigu įtariamas gausus kraujavimas, gydymą remibrutinibu būtina nutraukti. Pasibaigus kraujavimui, gydymą galima tęsti, jei tikėtina gydymo nauda didesnė už galimą riziką.

Rekomenduojama pertraukti gydymą remibrutinibu 3–7 dienoms iki chirurginės operacijos ir 3–7 dienoms po chirurginės operacijos, atsižvelgiant į operacijos tipą ir kraujavimo riziką (žr. 4.2 skyrių).

Vakcinacijos

Remibrutinibo saugumas vartojant kartu su gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis nebuvo ištirtas. Todėl gydymo remibrutinibu metu nerekomenduojama skiepytis gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių).

Remibrutinibo vartojimo kartu su negyvosiomis vakcinomis saugumas buvo tirtas, todėl gydymo remibrutinibu metu galima skirti negyvasias vakcinas. Siekiant optimizuoti imuninį atsaką į negyvasias vakcinas, reikia apsvarstyti galimybę pertraukti gydymą remibrutinibu (nuo 1 savaitės prieš planuojamą vakcinaciją iki 2 savaičių po vakcinacijos) (žr. 4.5 skyrių).

Sąveikos

Remibrutinibas yra citokromo P450 fermento 3A4 (CYP3A4) substratas, todėl jis gali sąveikauti su kitais, kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami CYP3A4 arba slopina jo aktyvumą (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius, padidėja remibrutinibo ekspozicija, todėl gali padidėti nepageidaujamų reakcijų atsiradimo rizika. Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vidutinio stiprumo arba stiprius CYP3A4 induktorius, sumažėja remibrutinibo ekspozicija, todėl gali sumažėti remibrutinibo veiksmingumas. Reikia vengti kartu skirti vidutinio stiprumo arba stiprius CYP3A4 induktorius (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama dažniau stebėti pacientus dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, kai remibrutinibo skiriama kartu su P-glikoproteinų (P-gp) substratais ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratais, kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remibrutinibas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A4.

Veikliosios medžiagos, kurios gali didinti remibrutinibo koncentraciją kraujyje

CYP3A4 inhibitoriai

Būtina vengti remibrutinibo skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais. Paskyrus kartu su stipriu CYP3A4 / P-gp inhibitoriumi ritonaviru, 4,3 karto padidėjo remibrutinibo AUC rodmuo ir 3,3 karto padidėjo C_{max} .

Veikliosios medžiagos, kurios gali mažinti remibrutinibo koncentraciją kraujyje

CYP3A4 induktoriai

Būtina vengti remibrutinibo skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais. Paskyrus kartu su karbamazepinu (kuris yra stiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius), remibrutinibo ekspozicijos kraujyje rodmenys sumažėjo 74 % (C_{max}) ir 78 % (AUC).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti remibrutinibas

Nešiklių substratai ar inhibitoriai

Rekomenduojama dažniau stebėti pacientus dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, kai remibrutinibo skiriama kartu su P-gp ir BCRP substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, ypač tais atvejais, kai minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti nepageidaujamas reakcijas. Digoksino (P-gp substrato, kuriam būdingas siauras terapinio poveikio indeksas) paskyrus kartu su remibrutinibu 1,4 karto padidėjo digoksino AUC rodmuo ir 2,1 karto padidėjo digoksino C_{max} . Remibrutinibo paskyrus kartu su rozuvastatinu (BCRP substratu, kuriam nėra būdingas siauras terapinio poveikio indeksas), 1,7 karto padidėjo rozuvastatino AUC rodmuo ir 1,6 karto padidėjo rozuvastatino C_{max} .

Vaistinių preparatų sąveikos tyrime remibrutinibo (po 100 mg du kartus per parą) vartojimo poveikis midazolamo (jautraus CYP3A4 substrato) farmakokinetikai parodė, kad midazolamo AUC rodmuo padidėjo 43 %, o C_{max} – 27 %. Klinikinės remibrutinibo dozės (po 25 mg du kartus per parą) poveikis nebuvo tirtas ir gali skirtis. Remibrutinibo negalima vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių siauras terapinis indeksas (pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, digoksinu, varfarinu, karbamazepinu).

Geriamieji kontraceptikai

Nesitikima, kad kartu skiriamas remibrutinibas galėtų turėti nepageidaujamą poveikį geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio (CYP3A4 substratų), veiksmingumui, nes pastarųjų ekspozicija nesumažėjo, kai buvo skiriamos po 100 mg remibrutinibo dozės du kartus per parą (C_{max} padidėjo atitinkamai 1,28 karto ir 1,36 karto, o AUC padidėjo atitinkamai 1,16 karto ir 1,39 karto).

Remibrutinibo poveikis imuniniam atsakui į vakcinas

Nėra duomenų apie gyvųjų arba gyvųjų susilpnintų vakcinų poveikį remibrutinibo vartojantiems pacientams, todėl šių vakcinų negalima skirti kartu su remibrutinibu (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis vakcinacijos imuninio atsako tyrimo, atlikto su sveikais savanoriais, duomenimis, negyvasias vakcinas galima skirti gydymo remibrutinibu metu. Siekiant optimizuoti imuninį atsaką į negyvasias vakcinas, būtina apsvarstyti laikino gydymo remibrutinibu nutraukimą (nutraukiant vaistinio preparato vartojimą likus 1 savaitei iki planuojamos vakcinacijos ir neskiriant vaistinio preparato iki 2 savaičių po vakcinacijos).

Vakcinacijos imuninio atsako tyrimas

Placebu kontroliuotame tyrime su sveikais savanoriais, kurie vartojo po 100 mg remibrutinibo dozės du kartus per parą, imuninės sistemos atsakas į negyvasias vakcinas reikšmingai nepakito, kai remibrutinibo vartojimas buvo nutrauktas likus 1 savaitei iki vakcinacijos ir jo neskiriama iki 2 savaičių po vakcinacijos. Tačiau tęsiant remibrutinibo vartojimą buvo nustatyta, kad 60 % sumažėja asmenų, kuriems pasireiškia nuo T limfocitų nepriklausomas atsakas į polisacharidinę PPV23 vakciną, skaičius, 21 % sumažėja IgG atsakas į moliuskų hemocianino (KLH) vakciną (T limfocitų priklausomas atsakas), lyginami atsakų dažniai (sumažėja nuo 1 % iki 14 %) 3 iš 4 vakcinų nuo gripo (nuo T limfocitų priklausomas atsakas) ir 27 % sumažėja 1 iš 4 gripo antigenų.

Remibrutinibo poveikis antitromboziniais vaistiniams preparatams

Neturima duomenų apie remibrutinibo vartojimą kartu su antikoaguliantais. Būtina apsvarstyti antitrombozinių vaistinių preparatų vartojimo kartu su remibrutinibu naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Lytinių santykių turinčios vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (kuriuos naudojant pastojimo tikimybė yra mažesnė kaip 1 %) gydymo remibrutinibu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios jo dozės vartojimo. Vaisingoms moterims būtina nurodyti, jog su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad remibrutinibas yra kenksmingas besivystančiam vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie remibrutinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Rhapsido nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar remibrutinibo ar jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus naujagimiams ir (arba) kūdikiams negalima atmesti. Gydymo remibrutinibu metu ir dar 1 savaitę po paskutiniosios jo dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Neturima duomenų apie galimą remibrutinibo poveikį žmonių vaisingumui. Nebuvo nustatyta nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vislumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rhapsido gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (14,7 %), tokios kaip nazofaringitas (6,6 %) ir gripas (2,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos atitinkama dažnio kategorija apibūdinama taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos*

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ¹	Labai dažnas
	Herpes viruso infekcijos ²	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruvos Petechijos Sumušimas ³ Ekchimozė Purpura	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas
	Kraujavimas Hematurija Kraujavimas iš nosies Junginės kraujosruva Kraujavimas iš dantenu	Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas (pireksija)	Dažnas
* 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojami III fazės LSD tyrimai.		
¹ Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos apima pageidaujamus terminus: viršutinių kvėpavimo takų infekciją, ūminį sinusitą, lėtinį sinusitą, H1N1 gripą, gripą, laringitą, nazofaringitą, faringitą, streptokokinį faringitą, faringotonsilitą, rinitą, sinusitą, tonzilitą, bakterinį tonzilitą, bakterinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją, virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją.		
² Herpes viruso infekcijos apima pageidaujamus terminus: herpes simplex, herpes zoster, burnos herpes.		
³ Sumušimas apima šiuos pageidaujamus terminus: sumušimą, padidėjusį polinkį susidaryti kraujosruvoms, hematoma.		

Remibrutinibo saugumo savybių pobūdis pacientams, kuriems buvo skirtas iki 52 savaičių trukmės gydymas REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimų metu, išliko panašus kaip ir pateiktas 1 lentelėje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo iš gleivinių ir odos reiškiniai

Apibendrintais (III fazės REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimų) duomenimis, 24 savaičių trukmės, placebo kontroliuojamo, dvigubai koduoto gydymo laikotarpio metu kraujavimo iš gleivinių ir odos reiškiniai (nurodytų 1 lentelėje poskyryje „Kraujagyslių sutrikimai“) pasireiškė 7,8 % remibrutinibo vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškę reiškiniai buvo susiję su kraujosruvų susidarymu: petechijos (3,8 %) ir sumušimai (2,3 %). Apskritai, remibrutinibo vartojusių pacientų grupėje 92,0 % šių reiškiniai buvo nesunkūs, o 8,0 % – vidutinio sunkumo. Laikotarpio iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 25 dienos, o reiškinio trukmės mediana – 22 dienos. Visais atvejais reiškiniai išnyko savaime, be papildomo gydymo. Nebuvo pastebėta ryšio tarp kraujavimo iš gleivinių ir odos reiškiniai bei sumažėjusio trombocitų kiekio. Klinikinių tyrimų metu nebuvo leidžiama remibrutinibo skirti kartu su antikoagulantais, tačiau buvo leidžiama jo vartoti kartu su trombocitų agregaciją slopinančiais vaistinėmis preparatais (acetilsalicilo rūgštimi [≤ 100 mg doze per parą] arba klopidoogreliu [≤ 75 mg doze per parą]) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Remibrutinibo vartojusiųjų grupėje 0,5 % pacientų pasireiškė kraujavimo iš gleivinių ir odos reiškiniai, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti remibrutinibo vartojimą, o 1,0 % pacientų gydymas remibrutinibu buvo laikinai sustabdytas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

I fazės klinikinių tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta dozės pasirinkimą ribojančių nepageidaujamų reiškinių, kai buvo skirtos iki 600 mg remibrutinibo paros dozės. Nebuvo nustatyta remibrutinibo perdozavimo požymių ar simptomų, o perdozavimo atveju specifinio gydymo nėra.

Perdozavimo atveju pacientą reikia gydyti simptomiškai, ir prireikus reikia skirti palaikomošias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA60

Veikimo mechanizmas

Remibrutinibas yra selektyvus Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitorius, kuris sudaro kovalentinę jungtį su cisteino liekana BTK aktyviojoje vietoje, dėl to pasiekama išliekanti BTK inaktyvacija. Remibrutinibo terapinis poveikis LSD pasireiškia slopinant putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliaciją, įskaitant histamino ir kitų uždegimą skatinančių mediatorių išsiskyrimą, kurią sukelia patogeniniai IgE arba IgG, nukreipti prieš FcεRI ar IgE.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Remibrutinibo poveikis QTc intervalo pailgėjimui buvo prognozuojamas naudojant nuo koncentracijos priklausomo poveikio QTc intervalui analizę. Prognozuojamo vidutinio QTcF intervalo pokyčio 90 % pasikliautiną intervalą viršutinė riba buvo mažesnė nei 10 ms esant tikėtinai C_{max} susidarant supratėrinėms ekspozicijoms. Todėl vartojant terapinę remibrutinibo dozę kliniškai reikšmingo QTcF intervalo pailgėjimo nesitikima.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remibrutinibo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atlikus du identiškus, daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, III fazės tyrimus (REMIX-1 ir REMIX-2) su suaugusiais pacientais, kuriems buvo nepakankamai kontroliuojama LSD, nepaisant skiriamo gydymo antros kartos H1 antihistamininiais vaistiniais preparatais.

REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimų metu pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems per burną buvo paskirta atitinkamai po 25 mg remibrutinibo dozę arba placebo du kartus per parą 24 savaitių trukmės dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu. Vėliau pratęstas 28 savaitių trukmės atvirasis gydymo laikotarpis, kurio metu visiems pacientams buvo skiriama po 25 mg remibrutinibo du kartus per parą.

Į REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimus iš viso buvo įtraukti 925 suaugę pacientai, kuriems buvo diagnozuota LSD ir kurių liga nebuvo pakankamai kontroliuojama, nepaisant skiriamo gydymo standartine antros kartos H1 antihistamininio vaistinio preparato doze, kaip tai buvo apibrėžta išliekančiu niežėjimu ir pūkslėmis ≥ 6 savaites paeiliui. Visiems pacientams 7 dienas iki atsitiktinės atrankos į tyrimą turėjo būti nustatyti tokie rodmenys: savaitinis dilgėlinės aktyvumo balas (angl. *weekly urticaria activity score*, UAS7) ≥ 16 (įverčio skalės ribos nuo 0 iki 42), savaitinis niežėjimo intensyvumo balas (angl. *weekly itch severity score*, ISS7) ≥ 6 (įverčio skalės ribos nuo 0 iki 21) bei savaitinis dilgėlinės išbėrimo intensyvumo balas (angl. *weekly hives severity score*, HSS7) ≥ 6 (įverčio skalės ribos nuo 0 iki 21). Be to, visiems pacientams, kuriems buvo skirta standartinė antros kartos H1 antihistamininio vaistinio preparato dozė (pagrindinis gydymas), buvo leista vartoti kitą antros kartos H1 antihistamininį vaistinį preparatą „pagal poreikį“ (gelbėjimo terapija) iki 4 kartų didesnėmis už standartinę dozėmis. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukiami tie pacientai, kuriems buvo nustatyta kliniškai reikšmingų širdies ir kraujagyslių ligų požymių, reikšminga kraujavimo rizika, krešėjimo sutrikimų, tebesitęsianti, lėtinė ar atsinaujinusi infekcija, lėtinė ar ūminė kepenų liga su aktyvaus hepatito C ar B rodmenimis, anksčiau nustatyta inkstų liga, anksčiau pasireiškęs kraujavimas iš virškinimo trakto arba per paskutiniuosius 5 metus nustatytas piktybinis navikas.

Demografiniai rodmenys ir pradinės ligos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo iš esmės panašūs. REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimų duomenimis, pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 45 metai (amžiaus ribos: 18-79 metai) ir 41 metai (amžiaus ribos: 18-81 metai), o atitinkamai 9,6 % ir 7,7 % pacientų buvo ≥ 65 metų bei 68,3 % ir 65,3 % buvo moteriškosios lyties pacientės. Pacientams nustatyti rodmenys buvo atitinkamai tokie: vidutinis UAS7 balas 30,28 ir 29,99, vidutinis ISS7 balas 14,59 ir 14,15 bei vidutinis HSS7 balas 15,69 ir 15,84. Tyrimų pradžioje atitinkamai 63,4 % ir 59,1 % pacientų sirgo sunkia liga (UAS7 ≥ 28), o 35,1 % ir 38,7 % pacientų sirgo vidutinio sunkumo liga (UAS7 nuo > 16 iki < 28). Atitinkamai 51,7 % ir 46,6 % pacientų, dalyvavusių REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimuose, anksčiau buvo patyrę angioneurozinę edemą. Atitinkamai 68,1 % ir 69,2 % REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau nebuvo skirta jokių biologinių IgE slopinančių vaistinių preparatų. Dažniausias anksčiau skirtas biologinis IgE slopinantis vaistinis preparatas buvo omalizumabas (jo skirta atitinkamai 19,5 % ir 19,0 % REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimuose dalyvavusių pacientų).

Įtraukimo į REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimus metu nustatyta vidutinė LSD trukmė tiriamosiose grupėse buvo atitinkamai 6,6 metų ir 5,2 metų, o atitinkamai 39,4 % ir 29,5 % pacientų LSD trukmė buvo > 5 metų.

Šių pagrindžiamųjų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tokia:

- UAS7 balo absoliutus pokytis nuo pradinių reikšmių 12-ąją savaitę.

Šių pagrindžiamųjų tyrimų antrinės vertinamosios baigtys buvo tokios:

- ISS7 ir HSS7 balų absoliutus pokytis nuo pradinių reikšmių 12-ąją savaitę;
- pacientų dalis, kuriems buvo pasiekta gerai kontroliuojama liga (UAS7 ≤ 6) 2-ąją ir 12-ąją savaitėmis;
- pacientų dalis, kuriems visiškai išnyko niežėjimas ir dilgėlinės išbėrimas (UAS7 = 0) 12-ąją savaitę;
- pacientų dalis, kuriems nustatytas Dermatologinių ligų gyvenimo kokybės indeksas (angl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) buvo įvertintas 0-1 balu („taip“ arba „ne“) 12-ąją savaitę;
- savaičių, kai išliko gera ligos aktyvumo kontrolė (UAS7 ≤ 6), skaičius iki 12-osios savaitės;
- savaičių, kai nepasireiškė angioneurozinės edemos požymių (savaitinis angioneurozinės edemos aktyvumo balas [angl. *weekly angioedema activity score*, AAS7] = 0), skaičius iki 12-osios savaitės.

Klinikinis atsakas

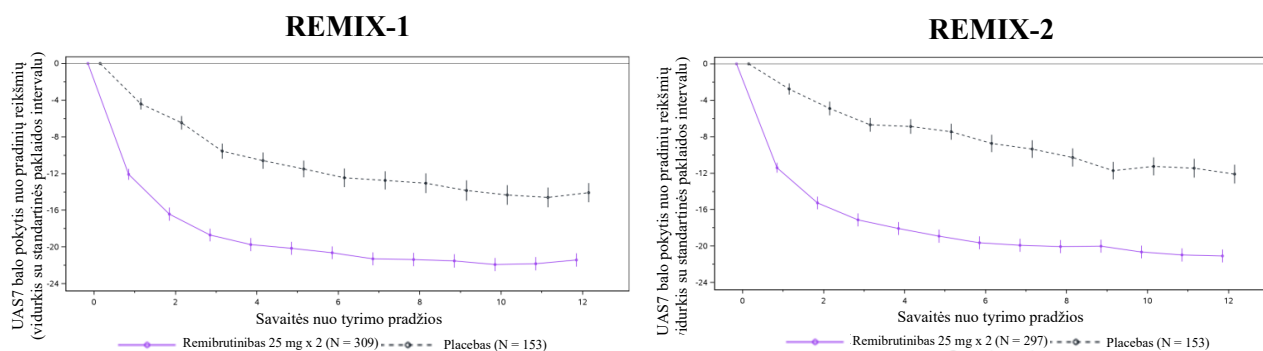
Tiek REMIX-1, tiek ir REMIX-2 tyrimų duomenimis, remibrutinibu gydytiems pacientams buvo pasiekta pagrindinė ir visos antrinės vertinamosios baigtys bei buvo nustatyti statistškai patikimi ir kliniškai reikšmingi niežėjimo ir dilgėlinės simptomų pagerėjimai, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Tyrimų rezultatai pateikti 2 lentelėje ir 1 pav.

2 lentelė. REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimų veiksmingumo rezultatai po 12 savaičių^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinibas (N = 309)	Placebas (N = 153)	Remibrutinibas (N = 297)	Placebas (N = 153)
UAS7 balo pokytis nuo pradinių reikšmių 12-ąją savaitę				
MK vidurkio (SP) PNPR	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
MK vidurkio (SP) PNPR skirtumas, lyginant su placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
Skirtumo 95 % PI	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
ISS7 balo pokytis nuo pradinių reikšmių 12-ąją savaitę				
MK vidurkio (SP) PNPR	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
MK vidurkio (SP) PNPR skirtumas, lgn. su placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
Skirtumo 95 % PI	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
HSS7 balo pokytis nuo pradinių reikšmių 12-ąją savaitę				
MK vidurkio (SP) PNPR	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
MK vidurkio (SP) PNPR skirtumas, lgn. su placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
Skirtumo 95 % PI	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
Pacientų dalis, kuriems UAS7 įvertinimas buvo ≤ 6 balų 2-ąją savaitę				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Gydymo poveikio skirtumas lgn. su placebo	30,20		24,55	
(95 % PI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
Pacientų dalis, kuriems UAS7 įvertinimas buvo ≤ 6 balų 12-ąją savaitę				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Gydymo poveikio skirtumas lgn. su placebo	25,44		27,61	
(95 % PI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
Pacientų dalis, kuriems UAS7 įvertinimas buvo 0 balų 12-ąją savaitę				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Gydymo poveikio skirtumas lgn. su placebo	20,55		21,60	
(95 % PI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
Pacientų dalis, kuriems pasiektas DLQI = 0-1 balo atsakas 12-ąją savaitę				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Gydymo poveikio skirtumas lgn. su placebo	17,65		18,21	
(95 % PI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
Suminis savaičių skaičius, kai UAS7 įvertinimas buvo ≤ 6 balų, nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės				
MK vidurkis (SP)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Dažnių santykis	2,69		3,26	
(95 % PI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinibas (N = 309)	Placebas (N = 153)	Remibrutinibas (N = 297)	Placebas (N = 153)
Suminis savaičių skaičius, kai AAS7 įvertinimas buvo 0 balų, nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės				
MK vidurkis (SP)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Dažnių santykis	1,25		1,32	
(95 % PI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p reikšmė	< 0,001		< 0,001	
MK vidurkis – mažiausių kvadrantų vidurkis, SP – standartinė paklaida, PNPR – pokytis nuo pradinių reikšmių, PI – pasikliautinis intervalas, p reikšmė – vienkryptė p reikšmė, UAS7 – savaitinis dilgėlinės aktyvumo balas (angl. <i>weekly urticaria activity score</i>), ISS7 – savaitinis niežėjimo intensyvumo balas (angl. <i>weekly itch severity score</i>), HSS7 – savaitinis dilgėlinės išbėrimo intensyvumo balas (angl. <i>weekly hives severity score</i>), DLQI – Dermatologinių ligų gyvenimo kokybės indeksas (angl. <i>Dermatology Life Quality Index</i>), AAS7 – savaitinis angioneurozinės edemos aktyvumo balas (angl. <i>weekly angioedema activity score</i>).				
^a Visoms vertinamosioms baigtims nustatyta nominalioji vienkryptė p reikšmė < 0,001				
^b Viena vertinamoji baigtis įvertinta 2-ąją savaitę (visos kitos vertinamosios baigtys įvertintos 12-ąją savaitę)				

1 pav. UAS7 balo pokytis nuo pradinių reikšmių REMIX-1 ir REMIX-2 tyrimų laikotarpiu iki 12 savaitės (stebėti duomenys)



x 2 – du kartus per parą

Pacientų pogrupių analizė parodė nuoseklų teigiamą gydymo remibrutinibu poveikį, lyginant su placebo poveikiu, visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant anksčiau vartotus biologinius IgE slopinančius vaistinius preparatus ir bendrąją IgE koncentraciją.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Rhapsido tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis LSD indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tiriant visas remibrutinibo dozes (nuo 0,5 mg iki 600 mg) buvo nustatyta, kad vaistinis preparatas greitai absorbuojamas, o C_{max} kraujyje pasiekiami apytiksliai po 1 valandos nuo dozės vartojimo. Vertinama, kad absorbcija yra beveik visiška (86,9 %). Absolūtus per burną vartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas yra 33,8 %.

Maisto įtaka

Skiriant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, remibrutinibo AUC rodmuo padidėjo 33 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo 5 %, lyginant su atitinkamais šiais rodmenimis, nustatytais remibrutinibo vartojant nevalgius. Remibrutinibo galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Remibrutinibas greitai pasiskirsto kraujo ląstelėse, o jo koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,813. Jungimosi prie plazmos baltymų rodmuo yra 95,4 %, ir jis nepriklauso nuo koncentracijos. Remiantis apibendrintais populiacijos farmakokinetikos (PopFK) analizės duomenimis, pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai buvo 58 litrai (centrinėje terpėje) ir 1 180 litrų (periferinėje terpėje).

Biotransformacija

Remibrutinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A4 izofermentas, o biotransformuojant susidaro 18 neaktyvių metabolitų, kurių kraujotakoje yra nedideli kiekiai. Remibrutinibas buvo gausiausiai kraujyje nustatomas junginys (16,7 %).

In vitro tyrimai

In vitro tyrimų duomenimis, CYP lemiamas metabolizmas daugiausiai priklausė nuo CYP3A4.

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad remibrutinibas yra P-gp substratas.

Eliminacija

Nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, remibrutinibo vidutinis pusinės eliminacijos laikas svyruoja nuo 1 iki 2 valandų. PopFK analizės duomenimis nustatyta, kad nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai menamo per burną pavartoto vaistinio preparato vidutinis klirensas (CL_{ss}/F) yra 160 litrų per val. Į veną suleidus 100 mg [¹⁴C]-remibrutinibo, maždaug 72,9 % skirtos radioaktyviosios medžiagos (remibrutinibo ir metabolitų) dozės buvo nustatoma išmatose, 27,1 % išsiskyrė su šlapimu. Vaistinio preparato skiriant per burną, nepakitusio remibrutinibo pro inkstus išsiskyrė mažiau kaip 1 % dozės.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, remibrutinibo farmakokinetinės savybės yra maždaug tiesinio pobūdžio, kai bendroji paros dozė svyruoja nuo 10 mg iki 200 mg.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis klinikiniais farmakokinetikos ir farmakodinamikos (PK/PD) duomenimis apskaičiuota, kad skiriant po 25 mg remibrutinibo du kartus per parą BTK aktyvumo blokavimas išliko kraujyje ≥ 96 %.

Ypatingos populiacijos

PopFK analizės duomenys rodo, kad amžius (18–80 metų), lytis (63,5 % moteriškosios lyties ir 36,5 % vyriškosios lyties pacientų), rasė ar etninė grupė (59,3 % ne azijiečių, 8,8 % Kinijos žemyninės dalies pacientų, 12,2 % japonų ir 19,7 % kitų azijiečių grupių) bei kūno svoris (39–162 kg; vidutinis 74,8 kg) nedaro kliniškai reikšmingos įtakos remibrutinibo FK savybėms.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nebuvo atlikta specifinio tyrimo, skirto įvertinti sutrikusios inkstų funkcijos įtaką remibrutinibo farmakokinetikai. PopFK analizės duomenimis, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo ryšio tarp inkstų funkcijos tyrimų rodmenų ir remibrutinibo farmakokinetinių savybių. PopFK analizės duomenimis, buvo atitinkamai 19,3 %, 2,2 % ir 0,1 % tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Per burną skiriant 25 mg remibrutinibo dozę du kartus per parą ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatyta, kad remibrutinibo C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo atitinkamai 1,85 karto ir 2,15 karto tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* klasės), 1,65 karto ir 2,07 karto tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B* klasės) bei 1,99 karto ir 3,12 karto tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės), lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais tiriamiesiems asmenims su nesutrikusia kepenų funkcija. Nebuvo nustatyta remibrutinibo jungimosi prie baltymų skirtumų tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sutrikusi kepenų funkcija, lyginant su asmenimis su nesutrikusia kepenų funkcija (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Remibrutinibo farmakokinetinių savybių tyrimų su jaunesniais kaip 18 metų asmenimis neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su graužikais atliktų farmakologinio poveikio tyrimų metu nustatyta, kad remibrutinibas slopino pirminį antikūnų atsaką ir padidino kraujavimo iš žiurkių uodegos laiką hemostazės vertinimuose. Šie duomenys, kurie buvo pastebėti susidarius farmakologiškai ir kliniškai reikšmingai ekspozicijai, buvo laikomi susijusiais su remibrutinibo poveikiu specifinėms atitinkamai B ląstelių ir trombocitų funkcijoms. Farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, kancerogeniškumo ir įprastiniai fototoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys kitokio specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų su vaikingomis triušėmis metu buvo nustatytas padidėjęs vaisių išorinių apsigimimų dažnis (atmerktos ar padrumstėjusios akys, maži žandikauliai, priekinių galūnių hiperfleksija) ir toksinis poveikis patelėms (laikinas maisto suvartojimo sumažėjimas ir nepageidaujami klinikiniai požymiai), kai buvo skiriama maždaug 141 kartą didesnė dozė nei didžiausia rekomenduojama dozė žmonėms (DRDŽ), kuri yra po 25 mg du kartus per parą. Nustatyta nepageidaujamo poveikio nesukeliančios koncentracijos (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) rodmens saugi riba 23 kartus viršijo DRDŽ, kuri yra po 25 mg du kartus per parą, remiantis AUC rodmeniu. Manoma, kad vaisiams nustatyti pokyčiai greičiausiai nebuvo susiję su toksiniu poveikiu patelėms. Tyrimų su žiurkėmis metu nebuvo pastebėtas poveikis embrionų ir vaisių vystymuisi, o NOAEL rodmens saugi riba 126 kartus viršijo DRDŽ vartojantiems žmonėms susidarantią ekspoziciją, vertinant pagal pusiausvyrinės apykaitos AUC rodmenį.

Su žiurkėmis atlikto poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, remibrutinibas sukėlė nepageidaujamą poveikį vaikingoms patelėms (nustatyta nugaišimo atvejų ir toksinio poveikio klinikinių požymių, taip pat šiek tiek ilgesnė gestacijos trukmė) bei palikuoniams iki 1-osios laktacijos dienos (šiek tiek didesnis vidutinis negyvagimių, nugaišusių ar dingusių jauniklių skaičius ir mažesnis vidutinis vados dydis), o patelėms ir palikuoniams nustatyta NOAEL rodmens saugi riba buvo maždaug 67 kartus didesnė už DRDŽ, kuri yra po 25 mg du kartus per parą, remiantis AUC rodmeniu. Išgyvenusiems palikuoniams, išaugusiems iki suaugusiųjų amžiaus, nebuvo pastebėta jokie nepageidaujamo poveikio.

Su žiurkėmis atlikto poveikio vislumui tyrimo duomenimis, remibrutinibas neturėjo poveikio žiurkių patelių ar patinų vislumui iki didžiausios pasiekiamos ekspozicijos, kuri buvo 79 kartus ir 15 kartų didesnė už DRDŽ, kuri yra po 25 mg du kartus per parą, remiantis AUC rodmeniu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Kopovidonas
Kroskarmeliozės natrio druska
Natrio stearilfumaratas
Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis 4000
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rhapsido tiekiamas PA/Al/PVC/Al (poliamido/aliuminio/polivinilchlorido/aliuminio) lizdinėse plokštelėse su aliuminio folijos pagrindu pakuotėmis, kuriose yra 30, 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2024/001–003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rhapsido 25 mg plėvele dengtos tabletės
remibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg remibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Negalima dalyti, smulkinti ar kramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2024/001	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2024/002	60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/26/2024/003	180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rhapsido 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rhapsido 25 mg tabletės
remibrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rhapsido 25 mg plėvele dengtos tabletės remibrutinibas (*remibrutinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rhapsido ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rhapsido
3. Kaip vartoti Rhapsido
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rhapsido
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rhapsido ir kam jis vartojamas

Rhapsido sudėtyje yra veikliosios medžiagos remibrutinibo, kuris priklauso Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

Rhapsido vartojamas gydyti lėtine (ilgalaike) spontanine dilgėline (LSD) sergančius suaugusius pacientus, kai gydymas antihistamininiais vaistais nėra pakankamai veiksmingas.

Pacientams, sergantiems LSD, simptomai gali pasireikšti, kai imuninė sistema (natūrali organizmo apsauga) tampa pernelyg aktyvi. Tam tikros imuninės ląstelės aktyvuoja baltymą, vadinamą Brutono tirozino kinaze, kuris sukelia dilgėlinę, niežėjimą ir (arba) patinimą. Remibrutinibas blokuoja BTK veikimą, kuris padeda sustabdyti imuninių ląstelių pernelyg didelį aktyvumą ir mažina uždegimą, todėl CSU simptomai pasireiškia rečiau ir yra lengvesni.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rhapsido

Rhapsido vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija remibrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rhapsido:

- jeigu Jūs turite ar kada nors turėjote neįprastų mėlynių ar kraujavimo, arba vartojate vaistų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Žr. skyrių žemiau „Kiti vaistai ir Rhapsido“;
- jeigu neseniai Jums buvo atlikta arba planuojate operaciją. Gydytojas gali paprašyti nutraukti Rhapsido vartojimą trumpam laikui prieš (3–7 dienas) ir po (3–7 dienas) operacijos;
- jeigu neseniai buvote paskiepytas arba planuojate pasiskiepyti. Gydyimo Rhapsido metu nerekomenduojama vartoti tam tikrų tipų vakcinų (vadinamų gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis). Jeigu buvote paskiepytas arba planuojate skiepytis kita vakcina (vadinama negyvąja vakcina), gydytojas gali paprašyti nutraukti Rhapsido vartojimą 1 savaitę prieš ir 2 savaites po vakcinacijos;
- jeigu vartojate kitų vaistų, nes jie gali sąveikauti su Rhapsido. Žr. toliau esantį poskyrį „Kiti vaistai ir Rhapsido“.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Šios amžiaus grupės pacientams vaisto poveikis neištirtas.

Kiti vaistai ir Rhapsido

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Rhapsido vartojimas gali padidinti kraujavimo tikimybę. Todėl turėtumėte pasakyti gydytojui, jei vartojate kitų vaistų ar papildų, kurie didina kraujavimo riziką (žr. anksčiau esantį poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Tai apima bet kurį iš šių vaistų:

- skausmui malšinti, karščiavimui mažinti ar apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo vartojamų vaistų, tokių kaip acetilsalicilo rūgštis;
- nuo kraujo krešulių susidarymo apsaugančių vaistų, tokių kaip klopidogrelis;
- kraujui skystinti vartojamų vaistų, tokių kaip varfarinas.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurio iš šių vaistų, nes jie gali padidinti Rhapsido šalutinio poveikio riziką arba Rhapsido gali padidinti jų šalutinio poveikio riziką:

- ŽIV infekciją gydyti skirtų vaistų, tokių, kaip ritonaviras;
- širdies sutrikimams gydyti skirtų vaistų, tokių kaip digoksinas;
- padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti skirtų vaistų, tokių kaip rozuvastatinas;
- sedacijai arba miego sutrikimams gydyti skirtų vaistų, tokių kaip midazolamas.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurio iš šių vaistų, nes jie gali sumažinti Rhapsido veiksmingumą:

- tam tikro tipo priepuoliams gydyti skirtų vaistų, tokių kaip karbamazepinas.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu neseniai buvote paskiepyti ar planuojate skiepytis (žr. anksčiau esantį poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydymas Rhapsido nerekomenduojamas nėštumo metu arba pastoti galinčioms moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) priemonių. Tyrimai su gyvūnais parodė, jog Rhapsido gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Gydyimo Rhapsido metu ir dar bent vieną savaitę po gydymo pabaigos negalima žindyti kūdikio, kadangi nežinoma, ar Rhapsido išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) priemones gydymosi Rhapsido metu ir dar bent vieną savaitę po gydymo pabaigos. Dėl veiksmingo kontracepcijos metodo klauskite gydytojo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Rhapsido gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Rhapsido sudėtyje yra natrio

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rhapsido

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra po vieną 25 mg tabletę du kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare.

- Tabletę reikia nuryti visą užgeriant vandeniu.
- Prieš nuryjant tabletes negalima dalyti, smulkinti ar kramtyti, nes tai gali pakeisti į Jūsų organizmą patenkančio vaisto kiekį.
- Kad geriau prisimintumėte Rhapsido vartojimą, vaistą vartokite kasdien tuo pačiu metu.
- Rhapsido galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Rhapsido ir chirurginės operacijos

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai buvo atlikta chirurginė operacija arba jeigu ją planuojama atlikti. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Rhapsido vartojimą likus 3–7 dienoms iki bet kurios planuojamos medicininės ar chirurginės procedūros ir atnaujinti gydymą praėjus 3–7 dienoms po šios procedūros.

Ką daryti pavartojus per didelę Rhapsido dozę?

Jeigu pavartojote didesnę Rhapsido dozę, nei buvo paskirta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jeigu Jums bus nurodyta vykti į ligoninę, pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Rhapsido

Pamiršus laiku pavartoti vaisto dozę, kitą dozę vartokite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rhapsido

Nutraukus gydymą Rhapsido, Jūsų patiriami LSD simptomai gali atsinaujinti. Nenustokite vartoti Rhapsido, nebent tai padaryti Jums nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Visi toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nosies ir gerklės infekcijos (viršutinių kvėpavimo takų infekcijos)

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Herpes viruso infekcija
- Galvos skausmas
- Kraujosruvos (mėlynės)
- Mažos raudonos dėmelės po oda (petechijos)

- Kraujosruva po oda (mėlynė ar sumušimas)
- Kraujavimo sritis po oda su mėlynos ar rausvos spalvos dėme (ekchimozė)
- Rožinės arba rudos spalvos šlapimas/kraujas šlapime (hematurija)
- Pykinimas (šleikštulys)
- Pilvo skausmas
- Nugaros skausmas
- Karščiavimas (pireksija)

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Kraujavimas iš nosies
- Purpurinės arba raudonai rudos dėmės ant odos (purpura)
- Plokščia, ryškiai raudona dėmė ant akies baltymo (junginės kraujosruva)
- Kraujuojančios dantenos (kraujavimas iš dantenu)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rhapsido

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rhapsido sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra remibrutinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg remibrutinibo.
- Pagalbinės medžiagos. Tabletės šerdyje yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, kopovidonas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio stearilfumaratas, natrio laurilsulfatas. Tabletės plėvelė sudaryta iš polivinilo alkoholio, makrogolio 4000, talko, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172), raudonojo geležies oksido (E172).

Rhapsido išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rhapsido tiekiamas kaip 25 mg plėvele dengtos tabletės. Tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, apvalios ir išgaubtos. Jų vienoje pusėje įspausta „LV“, o kitoje pusėje – įmonės logotipas. Tabletės skersmuo yra apytiksliai 7 mm.

Rhapsido tiekiamas lizdinėse plokštelėse pakuotėmis, kuriose yra 30, 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.