

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rhapsido 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg remibrutiniba (*remibrutinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši dzeltena, apaļa, izliekta apvalkotā tablete ar diametru no 6,7 līdz 7,6 mm, ar iespaidumu “LV” vienā pusē un uzņēmuma logotipu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rhapsido ir paredzēts hroniskas spontānas nātrenes (HSN) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir nepietiekoša atbildes reakcija uz H1 antihistamīna ārstēšanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsti, kuriem ir pieredze hroniskas spontānas nātrenes diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā remibrutiniba deva ir 25 mg, kas jālieto iekšķīgi divas reizes dienā – vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā.

Ja pacients izlaiž vienu vai vairākas remibrutiniba devas, pacientam jānorāda lietot nākamo devu ierastajā plānotajā laikā. Izlaisto devu nedrīkst kompensēt, lietojot papildu remibrutiniba devu vai devas.

Zāļu ordinētājiem ir ieteicams periodiski pārvērtēt turpmākās terapijas nepieciešamību. Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pacientiem ar hronisku spontānu nātreni, kuri pēc 24 ārstēšanas nedēļām nav uzrādījuši nekādu atbildes reakciju.

Devas pārtraukšana

3 līdz 7 dienas pirms ķirurģiskām operācijām un 3 līdz 7 dienas pēc tām atkarībā no to veida un asiņošanas riska ieteicama ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ir pieejami ierobežoti dati par remibrutiniba lietošanu pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Remibrutinibu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rhapsido nevajadzētu lietot zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, jo nav zināma iespējamā ietekme uz humorālās imunitātes nobriešanu (piemēram, aizsargājošo imūnglobulīnu un atmiņas B šūnu veidošanos).

Rhapsido drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Remibrutinibu var lietot lieto kopā ar ēdienu vai bez tā. Pacientiem jānorāda, ka tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Tableti nedrīkst dalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, lai nodrošinātu, ka visa deva tiek ievadīta pareizi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

Viegli līdz vidēji smagi gļotādas un ādas asiņošanas gadījumi radās pacientiem, kuri ārstēti ar remibrutinibu. Visbiežāk ziņotie gadījumi bija saistīti ar zilumiem, piemēram, petehijas un sasitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus ar remibrutinibu saņem antitrombotiskus līdzekļus, var būt paaugstināts asiņošanas risks. Jāizvērtē antitrombotisko līdzekļu un remibrutiniba vienlaicīgas lietošanas riski un ieguvumi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pie ārsta, ja parādās nozīmīgai asiņošanai raksturīgas pazīmes vai simptomi. Ja ir aizdomas par nozīmīgu asiņošanu, ārstēšana ar remibrutinibu jāpārtrauc. Pēc simptomu izzušanas ārstēšanu var turpināt, ja sagaidāms, ka ieguvums pārsniedz risku.

Remibrutiniba terapiju ieteicams pārtraukt 3 līdz 7 dienas pirms operācijas un 3 līdz 7 dienas pēc operācijas atkarībā no operācijas veida un asiņošanas riska (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Remibrutinība drošums, lietojot kopā ar dzīvām vai novājinātām (dzīvām novājinātām) vakcīnām nav pētīts. Tāpēc ārstēšanas ar remibrutinību laikā nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Remibrutinība drošums, lietojot kopā ar nedzīvām vakcīnām ir pētīts, tādēļ ārstēšanas ar remibrutinību laikā var veikt vakcināciju ar nedzīvām vakcīnām. Lai optimizētu imūno atbildi uz nedzīvām vakcīnām, jāapsver remibrutinība terapijas pārtraukšana (no 1 nedēļas pirms plānotās vakcinācijas līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbības

Remibrutinibs ir citohroma P450 enzīma 3A4 (CYP3A4) substrāts, tādēļ pastāv potenciāls mijiedarbībai ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm, kuras tiek metabolizētas ar CYP3A4 starpniecību vai ietekmē CYP3A4 aktivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem palielina remibrutinība iedarbību un līdz ar to var palielināt remibrutinība blakusparādību risku. No vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 induktoriem samazina remibrutinība iedarbību un līdz ar to var samazināt remibrutinība efektivitāti. No vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ieteicams biežāk uzraudzīt pacientus, vai nerodas iespējamās blakusparādības, ja remibrutinību lieto kopā ar P-glikoproteīna (P-gp) substrātiem un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Remibrutinību galvenokārt metabolizē CYP3A4.

Aktīvās vielas, kas var palielināt remibrutinība koncentrāciju asinīs

CYP3A4 inhibitori

Jāizvairās no remibrutinība vienlaicīgas lietošanas kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Vienlaicīga lietošana ar ritonavīru, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, izraisīja remibrutinība AUC palielināšanos 4,3 reizes un C_{max} palielināšanos 3,3 reizes.

Aktīvās vielas, kas var samazināt remibrutinība koncentrāciju asinīs

CYP3A4 induktori

Jāizvairās no vienlaicīgas remibrutinība lietošanas kopā ar spēcīgiem vai mēreniem CYP3A4 induktoriem. Vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu (spēcīgs līdz mērens CYP3A4 induktors) samazināja remibrutinība koncentrāciju asinīs par 74% (C_{max}) un 78% (AUC).

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt remibrutinibs

Transportētāju substrāti/inhibitori

Ieteicams biežāk uzraudzīt pacientus, vai nerodas iespējamās blakusparādības, ja remibrutinibu lieto kopā ar P-gp un BCRP substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, īpaši, ja minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt blakusparādības. Vienlaicīga digoksīna (P-gp substrāts ar šauru terapeitisko indeksu) lietošana kopā ar remibrutinibu izraisīja digoksīna AUC palielināšanos 1,4 reizes un $C_{\max}$ palielināšanos 2,1 reizes. Vienlaicīga rosuvastatīna (BCRP substrāts bez šaura terapeitiskā indeksa) un remibrutiniba lietošana izraisīja rosuvastatīna AUC palielināšanos 1,7 reizes un $C_{\max}$ palielināšanos 1,6 reizes.

Zāļu mijiedarbības pētījumā remibrutiniba (100 mg divas reizes dienā) lietošanas ietekme uz midazolāma (jutīgs CYP3A4 substrāts) farmakokinētiku izraisīja midazolāma AUC palielināšanos par 43% un $C_{\max}$ palielināšanos par 27%. Remibrutiniba klīniskās devas (25 mg divas reizes dienā) ietekme netika pētīta, un tā var atšķirties. Remibrutinibu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piem., ciklosporīnu, takrolimu, digoksīnu, varfarīnu, karbamazepīnu).

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Vienlaicīga remibrutiniba lietošana, visticamāk, neietekmēs perorālo kontracepcijas līdzekļu, kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu (CYP3A4 substrāti), efektivitāti, jo to iedarbība, lietojot 100 mg remibrutiniba divas reizes dienā, netika samazināta ($C_{\max}$ palielinājās attiecīgi 1,28 un 1,36 reizes, bet AUC palielinājās 1,16 un 1,39 reizes).

Remibrutiniba ietekme uz imūno atbildes reakciju pret vakcīnām

Nav pieejami dati par dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu ietekmi pacientiem, kuri saņem remibrutinibu, un šīs vakcīnas nedrīkst lietot vienlaicīgi ar remibrutinibu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pētījumu veselīem brīvprātīgajiem par imūnās atbildes reakciju uz vakcīnām, nedzīvās vakcīnas var lietot ārstēšanās ar remibrutinibu laikā. Lai optimizētu imūno atbildes reakciju uz nedzīvām vakcīnām, jāapsver remibrutiniba terapijas pārtraukšana (sākot ar nedēļu pirms plānotās vakcinācijas līdz divām nedēļām pēc vakcinācijas).

Pētījums par vakcinācijas izraisītu imūno atbildes reakciju

Placebo kontrolētā pētījumā veselīem brīvprātīgajiem, kuri lietoja 100 mg remibrutiniba divas reizes dienā, imūnā atbildes reakcija uz nedzīvām vakcīnām netika būtiski ietekmēta, ja remibrutiniba lietošana tika pārtraukta 1 nedēļu pirms vakcinācijas līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas. Tomēr vienlaicīga remibrutiniba lietošana bija saistīta ar uz T šūnu neatkarīgo 23-valento pneimokoku polisaharīdu (PPV23) vakcīnu reaģējušo pacientu skaita samazinājumu par 60%, IgG atbildes reakcijas samazinājums uz jūras moluska hemocianīna (KLH - *keyhole limpet haemocyanin*) vakcīnu (T šūnu atkarīgs neoantigēns) par 21%, salīdzināmas atbildes reakcijas (1 līdz 14% samazinājums) uz 3 no 4 antigēniem gripas vakcīnā (T šūnu atkarīga) un 27% samazinājums uz 1 no 4 gripas antigēniem.

Remibrutiniba ietekme uz antitrombotiskajiem līdzekļiem

Nav pieejami dati par remibrutiniba vienlaicīgu lietošanu ar antikoagulantiem. Lietojot remibrutinibu kopā ar antitrombotiskajiem līdzekļiem, nepieciešams rūpīgi izvērtēt riskus un ieguvumus (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar remibrutinību un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (tādas metodes, kuras nodrošina mazāk nekā 1% grūtniecības gadījumu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāpaskaidro, ka pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši, ka remibrutinībs ir kaitīgs auglim, kas attīstās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par remibrutinība lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rhapsido grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai remibrutinībs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar remibrutinību un 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par remibrutinība ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Žurku tēviņiem un mātītēm, netika novērota nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rhapsido neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas (14,7%), piemēram, nazofaringīts (6,6%) un gripa (2,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas klasē blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, sākumā norādot visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības. Papildus tam, atbilstoša biežuma kategorija katrai zāļu blakusparādībai noteikta, ievērojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības*

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas ¹	Ļoti bieži
	Herpes vīrusu infekcija ²	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Zilumi	Bieži
	Petēhijas	Bieži
	Sasitumi ³	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Purpura	Retāk
	Asiņošana	Bieži
	Hematūrija	Bieži
	Deguna asiņošana	Retāk
	Konjunktīvas asiņošana	Retāk
	Smaganu asiņošana	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	Muguras sāpes	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Bieži
* 24 nedēļu placebo kontrolēti III fāzes pētījumi HSN pacientiem ¹ Augšējo elpceļu infekcijas ietver šādus ieteicamos terminus: augšējo elpceļu infekcija, akūts sinusīts, hronisks sinusīts, H1N1 gripa, gripa, laringīts, nazofaringīts, faringīts, streptokoku faringīts, faringotonsilīts, rinīts, sinusīts, tonsilīts, bakteriāls tonsilīts, bakteriāla augšējo elpceļu infekcija, vīrusu izraisīta augšējo elpceļu infekcija. ² Herpes vīrusa infekcijas ietver ieteicamos terminus: <i>herpes simplex</i>, <i>herpes zoster</i>, mutes dobuma herpes ³ Sasitumi ietver šādus ieteicamos terminus: sasitums, paaugstināta tendence uz zilumu veidošanos, hematoma.		

Remibrutiniba drošuma profils pacientiem, kuri tika ārstēti līdz 52 nedēļām REMIX-1 un REMIX-2 pētījumos, saglabājās atbilstošs 1. tabulā norādītajām blakusparādībām.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Ādas-ģlotādas asiņošanas gadījumi

24 nedēļu placebo kontrolētajā, dubultmaskētā ārstēšanas periodā apvienotajā datu kopā (REMIX-1 un REMIX-2 III fāzes pētījumos), ādas un ģlotādas asiņošanas gadījumi (uzskaitīti 1. tabulā sadaļās “Asinsvadu sistēmas traucējumi”) tika novēroti 7,8% pacientu, kuri lietoja remibrutinibu. Visbiežāk ziņotie notikumi bija saistīti ar zilumiem: petēhijas (3,8%) un sasitumi (2,3%). Kopumā pacientiem, kuri lietoja remibrutinibu, 92,0% no šiem gadījumiem bija viegli un 8,0% vidēji smagi. Simptomu parādīšanās laika mediāna bija 25 dienas, un ilguma mediāna bija 22 dienas. Visos gadījumos simptomi izzuda spontāni bez papildu ārstēšanas. Nebija novērota saistība starp ādas un ģlotādas asiņošanas gadījumiem un zemu trombocītu skaitu. Remibrutiniba un antikoagulantu vienlaicīga lietošana klīniskajos pētījumos netika atļauta, taču bija pieļauta vienlaicīga lietošana ar trombocītu agregācijas inhibitoriem (acetilsalicilskābi ≤100 mg/dienā vai klopidoģrelu ≤75 mg/dienā) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

0,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar remibrutinibu, piedzīvoja ādas un ģlotādas asiņošanas gadījumus, kas izraisīja remibrutiniba lietošanas pārtraukšanu, un 1,0% gadījumu remibrutiniba lietošana tika īslaicīgi pārtraukta (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

I fāzes klīniskajos pētījumos, lietojot remibrutinibu devās līdz pat 600 mg dienā, netika konstatētas devu ierobežojošas blakusparādības. Remibrutiniba pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav noteikti, un remibrutiniba pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski, un nepieciešamības gadījumā jāievieš atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATK kods: L04AA60

Darbības mehānisms

Remibrutinibs ir selektīvs Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitors, kas veido kovalentu saiti ar cisteīna atlikumu BTK aktīvajā vietā, izraisot noturīgu BTK inaktivāciju. Remibrutiniba terapeitiskais efekts HSN gadījumā tiek panākts, inhibējot tuklo šūnu un bazofilu degranulāciju, tostarp histamīna un citu pretiekaisuma mediatoru izdalīšanos, ko mediē patogēnas IgE vai IgG antivielas, kas vērstas pret FcεR1 vai IgE.

Farmakodinamiska iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Remibrutiniba ietekme uz QTc intervāla pagarināšanos tika prognozēta, izmantojot koncentrācijas–QTc analīzi. Prognozētās vidējās QTcF izmaiņas 90% ticamības intervāla augšējā robeža supratherapeitiskās iedarbības gadījumā bija zem 10 ms pie sagaidāmā C_{max} . Tāpēc, lietojot remibrutinibu terapeitiskās devās, nav gaidāma klīniski nozīmīga QTcF intervāla pagarināšanās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Remibrutiniba efektivitāte un drošums tika novērtēti divos identiskos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos (REMIX-1 un REMIX-2) pieaugušiem pacientiem ar nepietiekoši kontrolētu HSN, neskatoties uz ārstēšanu ar otrās paaudzes H1 antihistamīniem.

REMIX-1 un REMIX-2 pētījumos pacienti tika randomizēti proporcijā 2:1, lai attiecīgi saņemtu 25 mg remibrutiniba vai placebo iekšķīgi divas reizes dienā 24 nedēļas dubultmaskētā ārstēšanas periodā, un turpināja 28 nedēļas atklātā ārstēšanas periodā, kura laikā visi pacienti saņēma remibrutinibu 25 mg divas reizes dienā.

REMIX-1 un REMIX-2 pētījumos kopumā tika iesaistīti 925 pieauguši pacienti ar diagnosticētu hronisku spontāno nātreni (HSN), kuru simptomi nebija adekvāti kontrolēti, neskatoties uz ārstēšanu ar otrās paaudzes H1 antihistamīnu standarta devu, kas izpaužas kā nieze un nātrene vismaz ≥ 6 secīgas nedēļas. Visiem pacientiem bija nepieciešams, lai nedēļas nātreses aktivitātes punktu skaits (UAS7) būtu ≥ 16 (robežās no 0 līdz 42), nedēļas niezes smaguma punktu skaits (ISS7) ≥ 6 (robežās no 0 līdz 21) un nedēļas nātreses smaguma punktu skaits (HSS7) ≥ 6 (robežās no 0 līdz 21) 7 dienas pirms randomizācijas. Papildus visiem pacientiem, kuri saņēma stabilu otrās paaudzes H1 antihistamīna devu (fona terapija), pacientiem tika atļauts lietot citu otrās paaudzes H1 antihistamīnu “nepieciešamības gadījumā” (glābšanas terapija) devās, kas bija līdz pat 4 reizēm lielākas par standarta devu. No šiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar klīniski nozīmīgām sirds un asinsvadu slimības pazīmēm, būtisku asiņošanas risku, koagulācijas traucējumiem, aktīvu, hronisku vai recidivējošu infekciju, hronisku vai akūtu aknu slimību ar pierādījumiem par aktīvu C vai B hepatītu, nieru slimību anamnēzē, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu anamnēzē vai ļaundabīgu slimību anamnēzē pēdējo 5 gadu laikā.

Demogrāfiskie dati un sākotnējais raksturojums kopumā bija labi sabalansēti visās grupās. REMIX-1 un REMIX-2 pētījumos vecuma mediāna bija 45 gadi (diapazons: 18–79 gadi) un 41 gads (diapazons: 18–81 gadi), kur 9,6% un 7,7% ≥ 65 gadu veci, un 68,3% un 65,3% pacientu attiecīgi bija sievietes. Pacientu vidējais UAS7 bija 30,28 un 29,99, vidējais ISS7 bija 14,59 un 14,15, bet vidējais HSS7 bija attiecīgi 15,69 un 15,84. Sākuma līmenī 63,4% un 59,1% pacientu bija smaga slimība (UAS7 ≥ 28), bet 35,1% un 38,7% pacientu bija attiecīgi vidēji smaga slimība (UAS7 >16 un <28). 51,7% un 46,6% pacientu iepriekš bija pieredze ar angioedēmu attiecīgi REMIX-1 un REMIX-2 pētījumos. 68,1% un 69,2% pacientu attiecīgi REMIX-1 un REMIX-2 pētījumos nebija iepriekš saņēmuši anti-IgE bioloģisko terapiju. Visbiežāk iepriekš lietotais anti-IgE bioloģiskais līdzeklis bija omalizumabs (19,5% un 19,0% attiecīgi REMIX-1 pētījumā un REMIX-2 pētījumā).

Uzņemšanas laikā ziņotais vidējais HSN ilgums ārstēšanas grupās bija 6,6 gadi REMIX-1 pētījumā un 5,2 gadi REMIX-2 pētījumā; 39,4% un 29,5% pacientu slimības ilgums pārsniedza 5 gadus.

Primārais mērķa kritērijs pivotālajos pētījumos bija:

- UAS7 absolūtās izmaiņas 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Sekundārie mērķa kritēriji pivotālajos pētījumos bija:

- ISS7 un HSS7 absolūtās izmaiņas no sākotnējā līmeņa 12. nedēļā.
- Pacientu proporcija, kuri sasniedza labi kontrolētu slimību (UAS7 ≤ 6) 2. un 12. nedēļā.
- Pacientu proporcija, kuriem pilnībā izzuda nieze un nātrene (UAS7 = 0) 12. nedēļā.
- Pacientu proporcija, kuri sasniedza Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksa (DLQI - *Dermatology Life Quality Index*) punktu skaitu = 0-1 (jā/nē) 12. nedēļā.
- Nedēļu skaits ar noturīgu slimības aktivitātes kontroli (UAS7 ≤ 6) līdz 12. nedēļai.
- Nedēļu skaits bez angioedēmas (nedēļas angioedēmas aktivitātes punkts [AAS7] = 0) līdz 12. nedēļai.

Klīniskā atbildes reakcija

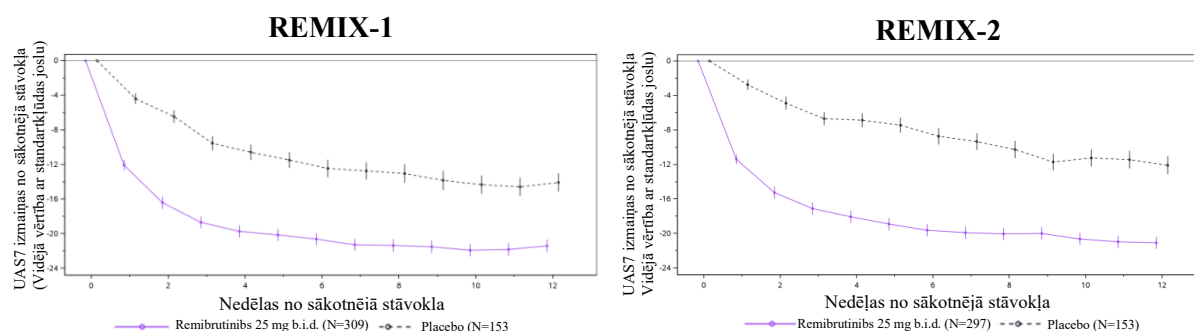
Gan REMIX-1, gan REMIX-2 pētījumos tika sasniegti primārie un visi sekundārie mērķa rādītāji, kas parādīja statistiski un klīniski nozīmīgu niezes un nātreses simptomu uzlabošanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar remibrutinību, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Rezultāti ir sniegti 2. tabulā un 1. attēlā.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti REMIX-1 un REMIX-2 12. nedēļā^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinibs (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinibs (N=297)	Placebo (N=153)
UAS7 izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 12. nedēļā				
LS vidējais (SK) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS vidējā (SK) CFB atšķirība, salīdzinājumā ar placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
Atšķirības 95% TI	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
ISS7 izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 12. nedēļā				
LS vidējais (SK) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS vidējais (SK) CFB atšķirība salīdzinājumā ar placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
Atšķirības 95% TI	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
HSS7 izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 12. nedēļā				
LS vidējais (SK) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS vidējā (SK) CFB atšķirība, salīdzinājumā ar placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
Atšķirības 95% TI	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
Pacientu ar UAS7≤6 īpatsvars 2. nedēļā				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinājumā ar placebo	30,20		24,55	
(95% TI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
Pacientu ar UAS7≤6 īpatsvars 12. nedēļā				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinājumā ar placebo	25,44		27,61	
(95% TI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-value	<0,001		<0,001	
Pacientu ar UAS7 = 0 īpatsvars 12. nedēļā				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinājumā ar placebo	20,55		21,60	
(95% TI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
Pacientu ar DLQI = 0-1 atbildes reakciju īpatsvars 12. nedēļā				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinājumā ar placebo	17,65		18,21	
(95% TI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
Kumulatīvais nedēļu skaits ar AAS7 ≤6 no sākuma līmeņa līdz 12. nedēļai				
LS vidējais (SK)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Rādītāju attiecība	2,69		3,26	
(95% TI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-vērtība	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinibs (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinibs (N=297)	Placebo (N=153)
Kumulatīvais nedēļu skaits ar AAS7 = 0 no sākuma līmeņa līdz 12. nedēļai				
LS vidējais (SK)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,3068)	6,68 (0,343)
Rādītāju attiecība	1,25		1,32	
(95% TI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-vērtība	<0,001		<0,001	
LS vidējais: vidējā mazāko kvadrātu vērtība, SK: standarta kļūda, CFB: izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, TI: ticamības intervāls, p-vērtība: vienpusējā p-vērtība, UAS7: nedēļas nātrenes aktivitātes punktu skaits, ISS7 score: nedēļas niezes aktivitātes punktu skaits, HSS7: nedēļas nātrenes smaguma punktu skaits, DLQI: dermatoloģijas dzīves kvalitātes indekss, AAS7: nedēļas angioedēmas aktivitātes punktu skaits.				
^a Visi mērķa rādītāji ar nominālo vienpusējo p-vērtību <0,001.				
^b Viens mērķa rādītājs ir no 2. nedēļas (visi pārējie mērķa rādītāji ir no 12. nedēļas).				

1. attēls. UAS7 vidējās izmaiņas no sākuma līdz 12. nedēļai REMIX-1 un REMIX-2 pētījumā (novērotie dati)



b.i.d. = divas reizes dienā

Apakšgrupu analīzes parādīja konsekventu ārstēšanas priekšrocību ar remibrutinibu salīdzinājumā ar placebo visās apakšgrupās, ieskaitot iepriekšēju anti-IgE bioloģisko terapiju un kopējo IgE līmeni.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Rhapsido vienā vai vairākās HSN pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Remibrutinibs ātri uzsūcas un sasniedz maksimālo koncentrāciju asinīs (C_{max}) aptuveni 1 stundu pēc devas lietošanas visos pētītajos devu diapazonos (0,5 mg līdz 600 mg). Uzsūkšanās tiek uzskatīta par gandrīz pilnīgu (86,9%). Absolūtā iekšķīgā biopieejamība ir 33,8%.

Uztura ietekme

Remibrutiniba AUC palielinājās par 33%, bet C_{max} samazinājās par 5%, lietojot kopā ar maltīti ar augstu tauku saturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Remibrutinibu drīkst lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Remibrutinibs ātri izplatās asinīs šūnās ar asins-plazmas attiecību 0,813. Plazmas olbaltumvielu piesaiste veido 95,4% un nav atkarīga no koncentrācijas. Balstoties uz apvienotiem datiem no populācijas farmakokinētiskās (PopFK) analīzes, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 58 litri (centrālā nodalījuma) un 1 180 litri (perifērā nodalījuma).

Biotransformācija

Remibrutinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP3A4, veidojot 18 neaktīvus metabolītus, kas visi cirkulē nelielos daudzumos. Asinīs visvairāk sastopamā viela bija remibrutinibs (16,7%).

In vitro pētījumi

In vitro CYP metabolismu pārsvarā nodrošina CYP3A4. *In vitro* dati parādīja, ka remibrutinibs ir P-gp substrāts.

Eliminācija

Remibrutiniba vidējais eliminācijas pusperiods līdzsvara stāvoklī ir no 1 līdz 2 stundām. Vidējais šķīstamais perorālais klīrenss līdzsvara stāvoklī (CL_{ss}/F), kā noteikts PopPK analīzē, ir 160 litri/stundā. Pēc intravenozas 100 mg [¹⁴C]-remibrutiniba ievadīšanas radioaktivitātes (remibrutiniba un metabolītu) izdalīšanās fekālējās bija aptuveni 72,9% no ievadītās devas, bet urīnā 27,1%. Neizmainīta remibrutiniba nieru ekskrēcija pēc perorālas ievadīšanas bija mazāka par 1% no devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Remibrutiniba farmakokinētika līdzsvara stāvoklī ir aptuveni lineāra kopējā dienas devu diapazonā no 10 līdz 200 mg.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Klīniskie farmakokinētikas un farmakodinamikas (FK/FD) dati liecina, ka, lietojot remibrutinību 25 mg divas reizes dienā, BTK noslodze asinīs ir $\geq 96\%$ un saglabājas, nodrošinot šo līmeni visas diennakts garumā.

Īpašas pacientu grupas

PopFK analīze parādīja, ka vecumam (no 18 līdz 80 gadiem), dzimumam (63,5% sievietes un 36,5% vīrieši), rasei/etniskajai piederībai (59,3% ne-Āzijas, 8,8% no Ķīnas kontinenta, 12,2% japāņi un 19,7% citi Āzijas pārstāvji) un ķermeņa masai (no 39 līdz 162 kg; vidēji 74,8 kg) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz remibrutiniba FK.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz remibrutiniba farmakokinētiku nav vērtēta īpašā klīniskajā pētījumā. PopPK analīzē netika novērota klīniski nozīmīga saistība starp nieru funkcijas testiem un remibrutiniba farmakokinētiku. PopPK analīzē bija 19,3%, 2,2% un 0,1% dalībnieku ar attiecīgi viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Remibrutiniba C_{max} un AUC līdzsvara stāvoklī palielinājās attiecīgi 1,85 reizes un 2,15 reizes pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase), 1,65 reizes un 2,07 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) un 1,99 reizes un 3,12 reizes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase), salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju pēc perorālas 25 mg remibrutiniba devas lietošanas divas reizes dienā. Remibrutiniba olbaltumvielu piesaiste pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nemainījās salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu funkciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie pētījumi ar remibrutinību pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, netika veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Remibrutinibs inhibēja primārās antivielu atbildes reakcijas grauzēju farmakoloģiskajos pētījumos un palielināja žurku astes asiņošanas laiku hemostāzes novērtējumos. Šie novērojumi farmakoloģiski un klīniski nozīmīgas iedarbības apstākļos tika uzskatīti par saistītiem ar remibrutiniba ietekmi uz attiecīgi B šūnu un trombocītu funkcijām. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fototoksicitāti neliecināja par turpmāku īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksicitāte

Embriju–augļa attīstības (EFD - *embryo-foetal development*) pētījumos ar grūsnām trušu mātītēm tika novērots palielināts augļa ārējo malformāciju biežums (atvērtas/dulķainas acis, mazi žokļi, priekšējo ekstremitāšu hiperfleksija) un mātes toksicitāte (pārejoši samazināta barības uzņemšana un nelabvēlīgas klīniskās pazīmes), lietojot aptuveni 141 reizes lielākas devas nekā maksimāli ieteicamā cilvēkiem (MRHD - *maximum recommended human dose*) 25 mg divas reizes dienā pie devas, kuru lietojot nenovēro blakusparādības (NOAEL - *no observed adverse effect level*) balstītu drošuma rezervi 23 reizes virs MRHD 25 mg divreiz dienā, pamatojoties uz AUC. Atrades auglim, visticamāk, nebija saistītas ar toksicitāti mātītei. Žurkām netika novērota ietekme uz EFD, ar NOAEL balstītu drošuma rezervi 126 reizes, vērtējot pēc līdzsvara stāvokļa AUC salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot MRHD.

Pre- un postnatālās attīstības (PPNA) pētījumā žurkām, remibrutinibs izraisīja blakusparādības mātītēm (termināls stāvoklis un toksicitātes klīniskās pazīmes, nedaudz garāks grūsnības periods) un pēcnācējiem līdz laktācijas 1. dienai (nedaudz lielāks mirušo, nedzīvu dzimušo vai pazudušo mazuļu vidējais skaits un mazāks vidējais metiena lielums), ar NOAEL pamatotu drošuma rezervi mātītēm un pēcnācējiem, kas ir aptuveni 67 reizes lielāka nekā MRHD 25 mg divas reizes dienā, balstoties uz AUC. Izdzīvojušajiem pēcnācējiem, kas attīstījās līdz pieauguša vecuma sasniegšanai, netika novērotas nelabvēlīgas iedarbības.

Fertilitātes pētījumā ar žurkām remibrutinibs neietekmēja mātīšu vai tēviņu fertilitāti līdz maksimāli iespējamam iedarbības līmenim, kas bija attiecīgi 79 un 15 reizes augstāks par MRHD (maksimālo ieteicamo cilvēka devu) – 25 mg divas reizes dienā, balstoties uz AUC.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Kopovidons
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija stearilfumarāts
Nātrija laurilsulfāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Makrogols 4000
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Rhapsido tiek piegādāts PA/Al/PVH/Al (poliamīda/alumīnija/polivinilhlorīda/alumīnija) blisteros ar alumīnija folijas pamatni un ir pieejams iepakojumos ar 30, 60 vai 180 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublīn 4
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2024/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rhapsido 25 mg apvalkotās tabletes
remibrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg remibrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Nedalīt, nesasmalcināt un nekošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2024/001	30 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2024/002	60 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2024/003	180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rhapsido 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rhapsido 25 mg tabletes
remibrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rhapsido 25 mg apvalkotās tabletes *remibrutinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rhapsido un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rhapsido lietošanas
3. Kā lietot Rhapsido
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rhapsido
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rhapsido un kādam nolūkam to lieto

Rhapsido satur aktīvo vielu remibrutinibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par Brutona tirozīna kināzes (BTK) inhibitoriem.

Rhapsido lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku (ilgstošu) spontāno nātreni (HSN), ja ārstēšana ar antihistamīna līdzekļiem nedarbojas pietiekoši labi.

Cilvēkiem ar HSN simptomi var parādīties, kad imūnsistēma (organisma dabiskā aizsardzība) kļūst pārmērīgi aktīva. Noteiktas imūnšūnas aktivē proteīnu, ko sauc par Brutona tirozīnkināzi (BTK), kas izraisa nātreni, niezi un/vai pietūkumu. Remibrutinibs darbojas, bloķējot BTK, kas palīdz novērst imūnšūnu pārmērīgu aktivāciju un mazina iekaisumu, tādējādi padarot HSN simptomus retākus un mazāk smagus.

2. Kas Jums jāzina pirms Rhapsido lietošanas

Nelietojiet Rhapsido šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret remibrutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rhapsido lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši neparasti zilumi vai asiņošana, vai arī lietojat kādas zāles, kas var palielināt asiņošanas risku. Skatīt tālāk sadaļu “Citas zāles un Rhapsido”.
- ja Jums nesen veikta operācija vai plānota operācija. Jūsu ārsts var lūgt uz īsu laiku pārtraukt Rhapsido lietošanu pirms (3 līdz 7 dienas) un pēc (3 līdz 7 dienas) operācijas.
- ja Jums nesen veikta vakcinācija vai plānota vakcinācija. Noteikti vakcīnu veidi (saukti par dzīvām vai dzīvām novājinātajām vakcīnām) nav ieteicami lietošanai ārstēšanas ar Rhapsido laikā. Ja Jums veikta vai plānota cita veida vakcinācija (tā sauktā nedzīvā vakcīna), ārsts var lūgt pārtraukt Rhapsido lietošanu 1 nedēļu pirms un 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

- ja Jūs lietojat jebkādas citas zāles, jo tās var mijiedarboties ar Rhapsido. Skatīt sadaļu “Citas zāles un Rhapsido” zemāk.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Rhapsido

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Rhapsido var palielināt asiņošanas risku. Tāpēc Jums jāinformē ārsts, ja lietojat citas zāles vai uztura bagātinātājus, kas var palielināt asiņošanas risku (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” iepriekš). Tas attiecas uz jebkuru no šīm zālēm:

- zāles, ko lieto sāpju mazināšanai, drudža samazināšanai vai asins recekļu profilaksei, piemēram, acetilsalicilskābe;
- zāles, ko lieto asins recekļu ārstēšanai, piemēram, klopidoģrels;
- zāles, ko lieto asins šķidrināšanai, piemēram, varfarīns.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo tās var palielināt Rhapsido blakusparādību risku vai arī Rhapsido var palielināt šo zāļu blakusparādību risku:

- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs;
- zāles sirds slimību ārstēšanai, piemēram, digoksīns;
- zāles paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai, piemēram, rosuvastatīns;
- zāles sedācijai vai miega traucējumu ārstēšanai, piemēram, midazolāms.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo tās var samazināt Rhapsido iedarbīgumu:

- zāles, ko lieto noteiktu krampju veidu ārstēšanai, piemēram, karbamazepīns.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja nesen esat saņēmis vakcināciju vai to plānojat (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” iepriekš).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Rhapsido lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, kā arī sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus. Tas ir tāpēc, ka pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka Rhapsido var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Rhapsido un vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo nav zināms, vai Rhapsido izdalās mātes pienā.

Ja esat sieviete, kurai pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja, Jums jālieto efektīva kontracepcijas (dzimstības kontroles) metode ārstēšanas laikā ar Rhapsido un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties ar savu ārstu par efektīvām kontracepcijas metodēm.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rhapsido neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Rhapsido satur nātriju

Rhapsido satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Rhapsido

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 25 mg tablete divas reizes dienā, vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā.

- Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni.
- Pirms norīšanas tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai košļāt, jo tas var mainīt zāļu daudzumu, kas nonāk organismā.
- Lai palīdzētu Jums atcerēties lietot Rhapsido, lietojiet to vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
- Rhapsido var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Rhapsido un ķirurģiskas procedūras

Informējiēt savu ārstu, ja nesen esat veicis operāciju vai plānojat veikt operāciju. Jūsu ārsts var lūgt pārtraukt lietot Rhapsido 3 līdz 7 dienas pirms un 3 līdz 7 dienas pēc jebkādam plānotām medicīniskām vai ķirurģiskām procedūrām.

Ja esat lietojis Rhapsido vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Rhapsido vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ja Jums liek doties uz slimnīcu, ņemiet līdzi tablešu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmīrsis lietot Rhapsido

Ja esat izlaidis devu, nākamo devu lietojiet ierastajā laikā. Nelietojiēt dubultu devu, lai aizvīetotu aizmīrsto devu.

Ja pārtraucat lietot Rhapsido

Pārtraucot ārstēšanu ar Rhapsido, jūsu HSN simptomi var atkārtoties. Nepārtrauciet lietot Rhapsido ja vien ārsts Jums tā nav teicis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visas turpmāk minētās blakusparādības ir vieglas līdz vidēji smagas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Deguna un rīkles infekcijas (augšējo elpceļu infekcijas)

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Herpes vīrusu infekcija
- Galvassāpes
- Zilumi
- Mazi, sarkani punktiņi zem ādas (petēhijas)
- Zilumi zem ādas (kontūzija)
- Asiņojoša vieta zem ādas ar zīlu vai violetu plankumu (ekhimoze)
- Rozā vai brūnas krāsas urīns/asinis urīnā (hematūrija)
- Slikta dūša
- Sāpes vēderā
- Muguras sāpes
- Drudzis

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Deguna asiņošana (epistakse)
- Violeti vai sarkanbrūni plankumi uz ādas (purpura)
- Plakans, spilgti sarkans plankums acs baltumā (konjunktīvas asiņošana)
- Smaganu asiņošana

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rhapsido

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rhapsido satur

- Aktīvā viela ir remibrutinibs. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg remibrutiniba.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, kopovidons, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija stearilfumarāts, nātrija laurilsulfāts. Tabletes pārklājums sastāv no polivinilspirta, makrogola 4000, talka, titāna dioksīda (E171), dzeltenā dzelzs oksīda (E172), sarkanā dzelzs oksīda (E172).

Rhapsido ārējais izskats un iepakojums

Rhapsido tiek izplatītas kā 25 mg apvalkotās tabletes. Tabletes ir gaiši dzeltenas, apaļas un ieliekas. Uz vienas puses ir iespiedums “LV”, bet uz otras – uzņēmuma logotips. Tabletes diametrs ir aptuveni 7 mm.

Rhapsido tiek piegādāts blisteros un ir pieejams iepakojumos pa 30, 60 vai 180 apvalkotajām tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merion Road
Dublin 4
Īrija

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>