

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rhapsido 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de remibrutinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película (comprimido)

Comprimido revestido por película amarelo claro, redondo, curvo, com 6,7 a 7,6 mm de diâmetro, gravado com “LV” numa face e com o logótipo da empresa na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rhapsido é indicado para o tratamento da urticária crónica espontânea (UCE) em doentes adultos com resposta inadequada ao tratamento com anti-histamínicos H1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da urticária crónica espontânea.

Posologia

A dose recomendada de remibrutinib é de 25 mg tomada por via oral duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite.

Se um doente se esquecer de uma ou mais doses de remibrutinib, deve ser instruído para tomar a dose seguinte à hora habitual. Não devem ser tomadas doses adicionais de remibrutinib para compensar a dose ou doses esquecidas.

Aconselha-se aos prescritores que reavaliem periodicamente a necessidade de continuar a terapêutica. Deve-se considerar a interrupção do tratamento em doentes que não apresentaram resposta após 24 semanas de tratamento para UCE.

Interrupção da dose

Recomenda-se interromper o remibrutinib durante 3 a 7 dias antes de cirurgia e durante 3 a 7 dias após cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e do risco de hemorragia (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico específico para doentes idosos (com ≥ 65 anos de idade) (ver secção 5.2). Existem dados limitados sobre a utilização de remibrutinib em doentes com mais de 65 anos.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não é recomendada a administração de remibrutinib em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

Rhapsido não deve ser utilizado em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade devido ao potencial impacto desconhecido na maturação da imunidade humoral (por exemplo, geração de imunoglobulinas protetoras e linfócitos B de memória).

A segurança e eficácia de remibrutinib em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O remibrutinib pode ser tomado com ou sem alimentos. Os doentes devem ser instruídos para engolir o comprimido inteiro com água. Os comprimidos não devem ser divididos, esmagados ou mastigados para garantir que toda a dose é administrada corretamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de hemorragia

Ocorreram hemorragias mucocutâneas ligeiras a moderadas em doentes tratados com remibrutinib. Os eventos mais frequentemente relatados foram relacionados com hematomas, tais como petéquias e contusão (ver secção 4.8).

Os doentes que recebem agentes antitrombóticos concomitantemente com remibrutinib podem ter um maior risco de hemorragia. Os riscos e benefícios da co-administração de agentes antitrombóticos com remibrutinib devem ser considerados (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso ocorram sinais e sintomas sugestivos de hemorragia significativa. Se houver suspeita de hemorragia significativa, o tratamento com remibrutinib deve ser interrompido. Após a resolução, o tratamento pode ser retomado se se esperar que o benefício supere o risco.

Recomenda-se a interrupção do tratamento com remibrutinib 3 a 7 dias antes da cirurgia e durante 3 a 7 dias após a cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e do risco de hemorragia (ver secção 4.2).

Vacinação

A segurança do remibrutinib com vacinas vivas ou atenuadas vivas ainda não foi estudada. Por isso, a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas não é recomendada durante o tratamento com remibrutinib (ver secção 4.5).

A segurança do remibrutinib com vacinas não vivas tem sido estudada, pelo que as vacinas não vivas podem ser administradas durante o tratamento com remibrutinib. Para otimizar a resposta imunitária às vacinas não vivas, deve considerar-se a interrupção do tratamento com remibrutinib (de 1 semana antes da vacinação planeada até 2 semanas após a vacinação) (ver secção 4.5).

Interações

O remibrutinib é um substrato da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pelo que existe potencial para interação com outros medicamentos administrados concomitantemente que são metabolizados ou modulam a atividade da CYP3A4 (ver secção 4.5).

O uso concomitante com inibidores fortes da CYP3A4 aumenta a exposição ao remibrutinib e, conseqüentemente, pode aumentar o risco de reações adversas com remibrutinib. O uso concomitante com inibidores fortes da CYP3A4 deve ser evitado (ver secção 4.5).

O uso concomitante com indutores moderados ou fortes de CYP3A4 diminui a exposição ao remibrutinib e, conseqüentemente, pode diminuir a eficácia do remibrutinib. O uso concomitante com indutores moderados ou fortes da CYP3A4 deve ser evitado (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorizar os doentes com maior frequência para potenciais reações adversas quando o remibrutinib é utilizado com substratos de glicoproteína-P (gp-P) e substratos de proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) com um índice terapêutico estreito (ver secção 4.5).

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O remibrutinib é metabolizado principalmente pela CYP3A4.

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações sanguíneas de remibrutinib

Inibidores da CYP3A4

A coadministração de remibrutinib com inibidores fortes da CYP3A4 deve ser evitada. A coadministração de ritonavir, um forte inibidor da CYP3A4/gp-P, levou a um aumento de 4,3 vezes na AUC e de 3,3 vezes na C_{max} de remibrutinib.

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações sanguíneas de remibrutinib

Indutores da CYP3A4

A coadministração de remibrutinib com indutores fortes ou moderados da CYP3A4 deve ser evitada. A coadministração de carbamazepina (indutor forte a moderado da CYP3A4) diminuiu a exposição sanguínea do remibrutinib em 74% (C_{max}) e 78% (AUC).

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo remibrutinib

Substratos/inibidores de transporte

Recomenda-se monitorizar os doentes com mais frequência para eventuais reações adversas quando o remibrutinib é utilizado com substratos gp-P e BCRP com um índice terapêutico estreito, especialmente quando alterações mínimas na concentração podem levar a reações adversas. A coadministração de digoxina (um substrato de gp-P com um índice terapêutico estreito) com remibrutinib levou a um aumento de 1,4 vezes na AUC e um aumento de 2,1 vezes na C_{max} da digoxina. A coadministração de rosuvastatina (um substrato da BCRP sem índice terapêutico estreito) com remibrutinib levou a um aumento de 1,7 vezes na AUC e a um aumento de 1,6 vezes na C_{max} da rosuvastatina.

Num estudo de interação medicamentosa, o efeito da administração do remibrutinib (100 mg duas vezes por dia) na farmacocinética de midazolam (um substrato sensível da CYP3A4) levou a um aumento de 43% na AUC e a um aumento de 27% na C_{max} do midazolam. O efeito da dose clínica de remibrutinib (25 mg duas vezes por dia) não foi estudado e pode ser diferente. O remibrutinib não deve ser administrado concomitantemente com substratos de CYP3A4 que tenham índices terapêuticos estreitos (por exemplo, ciclosporina, tacrolímus, digoxina, varfarina, carbamazepina).

Contraceptivos orais

Não se espera que a coadministração de remibrutinib tenha um impacto adverso na eficácia dos contraceptivos orais contendo etinilestradiol e levonorgestrel (substratos da CYP3A4), uma vez que a sua exposição não diminuiu na presença de 100 mg de remibrutinib duas vezes por dia (aumento de 1,28 e 1,36 vezes na C_{max} e aumento de 1,16 e 1,39 vezes na AUC, respetivamente).

Efeito de remibrutinib na resposta imunitária às vacinas

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos das vacinas vivas ou vivas atenuadas em doentes a receber remibrutinib e estas vacinas não devem ser coadministradas com remibrutinib (ver secção 4.4).

Com base num estudo de resposta imunitária à vacinação em voluntários saudáveis, podem ser administradas vacinas não vivas durante o tratamento com remibrutinib. Para otimizar a resposta imunitária a vacinas não vivas, pode ser considerada a interrupção do tratamento com remibrutinib (desde 1 semana antes da vacinação planeada até 2 semanas após a vacinação).

Estudo de resposta imunitária à vacinação

Num estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis que usaram remibrutinib 100 mg duas vezes ao dia, a resposta imunitária às vacinas não vivas não foi significativamente afetada quando o remibrutinib foi interrompido durante 1 semana antes e até 2 semanas após a vacinação. No entanto, o tratamento concomitante com remibrutinib esteve associado a uma redução de 60% dos respondedores à vacina polissacarídica independente de células T PPV23, uma redução de 21% na resposta IgG à vacina contra a hemocianina keyhole limpet (KLH) (neoantígeno dependente de células T), taxas de resposta comparáveis (1 a 14% de redução) para 3 dos 4 antígenos na vacina contra a gripe (dependente de células T) e uma redução de 27% para 1 em cada 4 antígenos da gripe.

Efeito de remibrutinib em agentes antitrombóticos

Não existem dados disponíveis sobre a coadministração de remibrutinib com anticoagulantes. Os riscos e benefícios da coadministração de agentes antitrombóticos com remibrutinib devem ser considerados (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres sexualmente ativas com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com remibrutinib e durante pelo menos 1 semana após a última dose. As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que os estudos em animais demonstraram que o remibrutinib é prejudicial para o feto em desenvolvimento (ver secção 5.3).

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de remibrutinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Rhapsido não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se remibrutinib/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com remibrutinib e durante 1 semana após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de remibrutinib na fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rhapsido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infeções do trato respiratório superior (14,7%), tais como nasofaringite (6,6%) e gripe (2,5%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas*

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior ¹	Muito frequentes
	Infeções virais por herpes ²	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
Vasculopatias	Hematomas Petéquias Contusão ³ Equimose Púrpura	Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes
	Hemorragia Hematúria Epistaxe Hemorragia conjuntival Hemorragia gengival	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
	Dor abdominal	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequentes
<p>* Estudos de fase III controlados com placebo durante 24 semanas na UCE</p> <p>¹ As infeções do trato respiratório superior incluem os termos preferidos: infeção do trato respiratório superior, sinusite aguda, sinusite crónica, gripe H1N1, gripe, laringite, nasofaringite, faringite, faringite estreptocócica, faringoamigdalite, rinite, sinusite, amigdalite, amigdalite bacteriana, infeção bacteriana do trato respiratório superior, infeção viral do trato respiratório superior</p> <p>² As infeções virais por herpes incluem os termos preferidos: herpes simplex, herpes zóster, herpes oral</p> <p>³ Contusão inclui os termos preferidos: contusão, aumento da tendência para hematomas, hematoma</p>		

O perfil de segurança do remibrutinib em doentes tratados até 52 semanas nos estudos REMIX-1 e REMIX-2 manteve-se consistente com as reações adversas notificadas na Tabela 1.

Descrição de reações adversas selecionadas

Acontecimentos hemorrágicos mucocutâneos

No período de tratamento em dupla ocultação, controlado por placebo de 24 semanas do conjunto de dados agrupados (estudos de fase III REMIX-1 e REMIX-2), ocorreram eventos hemorrágicos mucocutâneos (listados na Tabela 1 em “Vasculopatias”) em 7,8% dos doentes tratados com remibrutinib. Os eventos mais frequentemente notificados foram relacionados com hematomas: petéquias (3,8%) e contusão (2,3%). No geral, em doentes tratados com remibrutinib, 92,0% destes acontecimentos foram ligeiros e 8,0% de gravidade moderada. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 25 dias e a duração mediana foi de 22 dias. Todos os casos resolveram espontaneamente sem tratamento adicional. Não foi observada associação entre acontecimentos hemorrágicos mucocutâneos e contagens baixas de plaquetas. A coadministração de remibrutinib com anticoagulantes não foi permitida em estudos clínicos, mas foi permitida a coadministração com os agentes antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg/dia) ou clopidogrel (≤ 75 mg/dia)) (ver secções 4.4 e 4.5).

Em doentes tratados com remibrutinib, 0,5% tiveram acontecimentos hemorrágicos mucocutâneos que levaram à descontinuação de remibrutinib e 1,0 levaram à interrupção do remibrutinib (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não houve evidência de eventos adversos limitantes de dose observados com remibrutinib em doses de até 600 mg por dia nos estudos clínicos de fase I. Os sinais e sintomas de sobredosagem com remibrutinib não foram estabelecidos e não existe tratamento específico para a sobredosagem com remibrutinib.

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas medidas de suporte conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA60

Mecanismo de ação

O remibrutinib é um inibidor seletivo da tirosina quinase de Bruton (BTK) que forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no local ativo da BTK, levando à inativação duradoura da BTK. O efeito terapêutico do remibrutinib na UCE é alcançado através da inibição da desgranulação dos mastócitos e dos basófilos, incluindo a libertação de histamina e outros mediadores pro-inflamatórios, mediados por IgE ou IgG patogénicos dirigidos contra o FcεR1 ou IgE.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Os efeitos de remibrutinib no prolongamento do intervalo QTc foram previstos utilizando a análise concentração-QTc. O limite superior do intervalo de confiança de 90% para a alteração média prevista no QTcF foi inferior a 10 mseg na C_{max} esperada em exposições supraterapêuticas. Assim, não se espera prolongamento do intervalo QTcF clinicamente significativo com a posologia terapêutica de remibrutinib.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de remibrutinib foram avaliadas em dois estudos de fase III idênticos, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (REMIX-1 e REMIX-2) em doentes adultos com UCE inadequadamente controlada, apesar do tratamento com anti-histamínicos H1 de segunda geração.

Nos estudos REMIX-1 e REMIX-2, os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber remibrutinib 25 mg ou placebo, respectivamente, duas vezes por dia por via oral durante 24 semanas durante o período de tratamento em dupla ocultação e continuaram num período de tratamento aberto de 28 semanas durante o qual todos os doentes receberam 25 mg de remibrutinib duas vezes por dia.

Os estudos REMIX-1 e REMIX-2 incluíram um total de 925 doentes adultos diagnosticados com UCE que estava inadequadamente controlada apesar do tratamento com uma dose padrão de anti-histamínico H1 de segunda geração, conforme definido pela presença de prurido e urticária por ≥ 6 semanas consecutivas. Todos os doentes tinham de ter uma pontuação semanal de atividade da urticária (UAS7) ≥ 16 (intervalo de 0 a 42), uma pontuação semanal de gravidade do prurido (ISS7) ≥ 6 (intervalo de 0 a 21) e uma pontuação semanal de gravidade da urticária (HSS7) ≥ 6 (intervalo de 0 a 21) durante 7 dias antes da aleatorização. Além de todos os doentes receberem uma dose estável de um anti-histamínico H1 de segunda geração (terapêutica de fundo), os doentes podiam usar outro anti-histamínico H1 de segunda geração numa base “conforme necessário” (terapêutica de resgate) em doses até 4 vezes superiores à dose padrão. Os doentes foram excluídos destes estudos se tivessem evidência de doença cardiovascular clinicamente significativa, um risco hemorrágico significativo, perturbações da coagulação, infeção contínua, crónica ou recorrente, doença hepática crónica ou aguda com evidência de hepatite C ou B em curso, antecedentes de doença renal, antecedentes de hemorragia gastrointestinal ou antecedentes de malignidade nos últimos 5 anos.

As características demográficas e basais estavam, de um modo geral, bem equilibradas em todos os grupos. No REMIX-1 e REMIX-2, a mediana de idade foi de 45 anos (intervalo: 18-79 anos) e 41 anos (intervalo: 18-81 anos), com 9,6% e 7,7% ≥ 65 anos de idade e 68,3% e 65,3% dos doentes do sexo feminino, respectivamente. Os doentes apresentaram uma UAS7 média de 30,28 e 29,99, uma ISS7 média de 14,59 e 14,15 e uma HSS7 média de 15,69 e 15,84, respetivamente. No início do estudo, 63,4% e 59,1% dos doentes tinham doença grave (UAS7 ≥ 28) e 35,1% e 38,7% tinham doença moderada (UAS7 >16 e <28), respetivamente. 51,7% e 46,6% dos doentes tinham experiência prévia de angioedema no REMIX-1 e REMIX-2, respetivamente. 68,1% e 69,2% dos doentes eram naïve a anti-IgE biológicos no REMIX-1 e REMIX-2, respetivamente. O anti-IgE biológico prévio mais utilizado foi o omalizumab (19,5% e 19,0% no REMIX-1 e REMIX-2, respetivamente).

A duração média relatada da UCE no momento da inclusão em todos os grupos de tratamento foi de 6,6 e 5,2 anos no REMIX-1 e REMIX-2, respetivamente, com 39,4% e 29,5% dos doentes com uma duração de UCE >5 anos.

O parâmetro de avaliação primário para os estudos principais foi:

- alteração absoluta desde o início do estudo na UAS7 na semana 12.

Os objetivos secundários para os estudos principais foram:

- alteração absoluta desde o início do estudo na ISS7 e HSS7 na semana 12
- proporção de doentes que atingiram doença bem controlada (UAS7 ≤ 6) nas semanas 2 e 12
- proporção de doentes que atingiram ausência completa de prurido e urticária (UAS7 = 0) na semana 12
- proporção de doentes que atingiram a pontuação do Índice de Qualidade de Vida da Dermatologia (DLQI) = 0-1 (sim/não) na semana 12
- número de semanas com controlo da atividade da doença sustentada (UAS7 ≤ 6) até à semana 12
- número de semanas sem angioedema (pontuação semanal de atividade do angioedema [AAS7] = 0) até à semana 12.

Resposta clínica

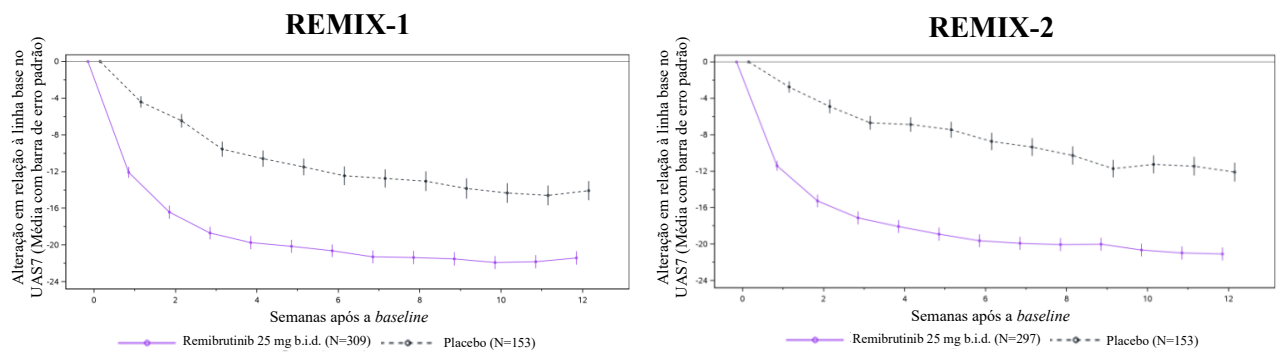
Tanto no REMIX-1 como no REMIX-2, os objetivos primário e todos os secundários foram atingidos e mostraram uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa nos sintomas de prurido e urticária em doentes tratados com remibrutinib em comparação com os doentes que receberam placebo. Os resultados são apresentados na Tabela 2 e Figura 1.

Tabela 2 Resultados de eficácia no REMIX-1 e REMIX-2 na semana 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Alteração desde o início do estudo na UAS7 na semana 12				
LS média (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS média (SE) CFB diferença vs placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
IC 95% para a diferença	-8,45, -4,00		-9,91, -5,46	
valor-p	<0,001		<0,001	
Alteração desde o início do estudo na ISS7 na semana 12				
LS média (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS média (SE) CFB diferença vs placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
IC 95% para a diferença	-3,70, -1,56		-4,29, -2,16	
valor-p	<0,001		<0,001	
Alteração desde o início do estudo na HSS7 na semana 12				
LS média (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS média (SE) CFB diferença vs placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
IC 95% para a diferença	-4,85, -2,36		-5,71, -3,23	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporção de doentes com UAS7 ≤6 na semana 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Diferença de tratamento vs placebo	30,20		24,55	
(IC 95%)	24,30, 36,10		18,31, 30,80	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporção de doentes com UAS7 ≤6 na semana 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Diferença de tratamento vs placebo	25,44		27,61	
(IC 95%)	16,48, 34,39		19,14, 36,08	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporção de doentes com UAS7 = 0 na semana 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Diferença de tratamento vs placebo	20,55		21,60	
(IC 95%)	13,35, 27,75		15,10, 28,10	
valor-p	<0,001		<0,001	
Proporção de doentes com DLQI = resposta 0-1 na semana 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Diferença de tratamento vs placebo	17,65		18,21	
(IC 95%)	9,14, 26,16		9,96, 26,45	
valor-p	<0,001		<0,001	
Número cumulativo de semanas com UAS7 ≤6 entre o início do estudo e a semana 12				
Média LS (EP)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Razão de taxas	2,69		3,26	
(IC 95%)	(2,01, 3,61)		(2,26, 4,71)	
valor-p	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Número cumulativo de semanas com AAS7 = 0 entre o início do estudo e a semana 12				
Média LS (EP)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Razão de taxas	1,25		1,32	
(IC 95%)	(1,12, 1,41)		(1,17, 1,49)	
valor-p	<0,001		<0,001	
Média LS: Média dos mínimos quadrados, EP erro padrão, CFB: alteração desde o início do estudo, IC: intervalo de confiança, valor p: valor p unilateral, UAS7: pontuação semanal da atividade da urticária, pontuação ISS7: pontuação semanal da gravidade da prurido, HSS7: pontuação semanal da gravidade da urticária, DLQI: índice dermatológico de qualidade de vida, AAS7: pontuação semanal da atividade do angioedema.				
^a Todos os parâmetros com p<0,001 unilateral nominal				
^b Um parâmetro de avaliação a partir da semana 2 (todos os outros parâmetros de avaliação final são a partir da semana 12)				

Figure 1 Variação média no UAS7 desde o valor inicial até à semana 12 no REMIX-1 e REMIX-2 (dados observados)



b.i.d. = duas vezes por dia

As análises de subgrupos demonstraram um benefício consistente do tratamento com remibrutinib em relação ao placebo em todos os subgrupos incluindo exposição prévia a biológicos anti-IgE e nível de IgE total.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rhapsido em um ou mais subgrupos da população pediátrica em UCE (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O remibrutinib é rapidamente absorvido e atinge a C_{max} no sangue aproximadamente 1 hora após a dose em todas as doses estudadas (0,5 mg a 600 mg). A absorção é considerada maioritariamente completa (86,9%). A biodisponibilidade oral absoluta é de 33,8%.

Efeito dos alimentos

A AUC do remibrutinib aumentou 33% e a C_{max} diminuiu 5%, respetivamente, com uma refeição rica em gorduras em comparação com o estado de jejum após a administração de remibrutinib. O remibrutinib pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O remibrutinib é prontamente distribuído às células sanguíneas com uma relação sangue/plasma de 0,813. A ligação às proteínas plasmáticas é de 95,4% sem dependência da concentração. Com base em dados agrupados da análise farmacocinética populacional (PopPK), o volume de distribuição no estado estacionário foi de 58 litros (compartimento central) e 1180 litros (compartimento periférico).

Biotransformação

O remibrutinib é metabolizado principalmente pela CYP3A4, levando à formação de 18 metabolitos inativos, todos em pequenas quantidades em circulação. O remibrutinib foi o composto mais abundante no sangue (16,7%).

Estudos in vitro

In vitro, o metabolismo do CYP é predominantemente impulsionado pela CYP3A4. Os dados *in vitro* mostraram que o remibrutinib é um substrato da gp-P.

Eliminação

O remibrutinib tem uma semi-vida média de eliminação que varia entre 1 e 2 horas no estado estacionário. A depuração oral aparente média no estado estacionário (CL_{ss}/F), determinada pela análise PopPK, é de 160 litros/h. Após a administração intravenosa de 100 mg [¹⁴C]-remibrutinib, a excreção de radioatividade (remibrutinib e metabolitos) foi aproximadamente 72,9% da dose administrada nas fezes e 27,1% na urina. A excreção renal de remibrutinib inalterado após administração oral foi inferior a 1% da dose.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do remibrutinib no estado estacionário é aproximadamente linear no intervalo de doses diárias totais de 10 a 200 mg.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Dados clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) estimaram uma ocupação de BTK $\geq 96\%$ no sangue, mantida ao longo de todo o dia com remibrutinib 25 mg duas vezes ao dia.

Populações especiais

A análise PopPK mostrou que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade (18 a 80 anos), sexo (63,5% mulheres e 36,5% homens), raça/etnia (59,3% não asiáticos, 8,8% chineses do continente, 12,2% japoneses e 19,7% outros asiáticos) e peso corporal (39 a 162 kg; média de 74,8 kg) na farmacocinética do remibrutinib.

Compromisso renal

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética do remibrutinib não foram avaliados num estudo clínico dedicado. Numa análise PopPK, não foi observada qualquer relação clinicamente significativa entre os testes da função renal e a farmacocinética do remibrutinib. Na análise Pop PK, houve 19,3%, 2,2% e 0,1% de indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Compromisso hepático

A C_{max} e a AUC do remibrutinib no estado estacionário aumentaram 1,85 vezes e 2,15 vezes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh), 1,65 vezes e 2,07 vezes em indivíduos com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e 1,99 e 3,12 vezes em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh), respetivamente, em relação a indivíduos com função hepática normal após uma dose oral de 25 mg de remibrutinib duas vezes por dia. Não se verificou qualquer alteração na ligação do remibrutinib às proteínas em indivíduos com compromisso hepático em comparação com indivíduos com função hepática normal (ver secção 4.2).

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com remibrutinib em doentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O remibrutinib inibiu as respostas primárias de anticorpos em estudos farmacológicos em roedores e aumentou o tempo de hemorragia da cauda do rato nas avaliações da hemostase. Estas observações, que ocorreram com exposições farmacológica e clinicamente relevantes, foram consideradas relacionadas com os efeitos do remibrutinib nas funções específicas dos linfócitos B e plaquetas, respetivamente. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais adicionais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e fototoxicidade.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos de desenvolvimento embriofetal (EFD) em coelhas grávidas, ocorreu um aumento das malformações fetais externas (olhos abertos/opacos, mandíbulas pequenas, hiperflexão dos membros anteriores) e toxicidade materna (consumo de alimentos temporariamente reduzido e sinais clínicos adversos) com aproximadamente 141 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) de 25 mg duas vezes por dia, com uma margem de segurança baseada no nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) de 23 vezes a MRHD de 25 mg duas vezes por dia com base na AUC. Os resultados fetais foram considerados improváveis de serem secundários à toxicidade materna. Não foi observado qualquer efeito na EFD em ratos, com uma margem de segurança baseada no NOAEL de 126 vezes em termos de AUC no estado estacionário em comparação com a exposição humana na MRHD.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal (PPND) em ratos, o remibrutinib induziu efeitos adversos que afetaram os animais maternos (moribundidade e sinais clínicos de toxicidade, duração de gestação ligeiramente mais longa) e as crias até ao dia 1 de lactação (número médio ligeiramente superior de crias nado-mortas, mortas ou desaparecidas e menor tamanho médio da ninhada), com margem de segurança baseada no NOAEL para animais maternos e crias de aproximadamente 67 vezes a MRHD de 25 mg duas vezes por dia com base na AUC. Não foram observados efeitos adversos para a prole sobrevivente que se desenvolveu até a idade adulta.

Num estudo de fertilidade em ratos, o remibrutinib não teve impacto na fertilidade em ratos fêmea ou macho até às exposições máximas alcançáveis de 79 e 15 vezes superiores à MRHD de 25 mg duas vezes por dia com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Copovidona
Croscarmelose sódica
Fumarato de estearilo sódico
Lauril sulfato de sódio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico

Macrogol 4000

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rhapsido é fornecido em blisters de PA/alu/PVC/alu (poliamida/alumínio/policloreto de vinilo/alumínio) com suporte em folha de alumínio e está disponível em embalagens contendo 30, 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2024/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rhapsido 25 mg comprimidos revestidos por película
remibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de remibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Não dividir, esmagar ou mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2024/001	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2024/002	60 comprimidos revestidos por película
EU/1/26/2024/003	180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rhapsido 25 mg comprimidos
remibrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rhapsido 25 mg comprimidos revestidos por película remibrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rhapsido e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rhapsido
3. Como tomar Rhapsido
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rhapsido
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rhapsido e para que é utilizado

Rhapsido contém a substância ativa remibrutinib, que pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK).

Rhapsido é utilizado para tratar adultos com urticária crónica (a longo prazo) espontânea (UCE) quando o tratamento com anti-histamínicos não é suficientemente eficaz.

Em pessoas com UCE, os sintomas podem surgir quando o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) se torna hiperativo. Certas células imunitárias ativam uma proteína chamada tirosina quinase de Bruton, que causa urticária, comichão e/ou inchaço. O remibrutinib atua bloqueando a BTK, o que ajuda a impedir que as células imunitárias se tornem hiperativas e reduz a inflamação, tornando os sintomas da UCE menos frequentes e menos graves.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rhapsido

Não tome Rhapsido

- se tem alergia ao remibrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rhapsido:

- se tem ou alguma vez teve hematomas ou hemorragias involuntárias, ou estiver a tomar algum medicamento que possa aumentar o risco de hemorragia. Ver a secção “Outros medicamentos e Rhapsido” abaixo.
- se tiver sido operado recentemente ou tiver uma operação planeada. O seu médico pode pedir que pare de tomar Rhapsido por um curto período antes (3 a 7 dias) e depois (3 a 7 dias) da cirurgia.

- se foi vacinado recentemente ou planeia vacinar-se. Certos tipos de vacinas (conhecidas como vacinas vivas ou atenuadas vivas) não são recomendadas durante o tratamento com Rhapsido. Se já recebeu, ou planeia tomar outro tipo de vacina (conhecida como vacina não viva), o seu médico pode pedir que pare de tomar Rhapsido durante 1 semana antes e 2 semanas após a vacinação.
- se estiver a tomar outros medicamentos, pois estes podem interagir com o Rhapsido. Ver a secção “Outros medicamentos e Rhapsido” abaixo.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Rhapsido

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Rhapsido pode fazer com que sangue mais facilmente. Isto significa que deve informar o seu médico se tomar outros medicamentos ou suplementos que aumentem o risco de hemorragia (ver “Advertências e precauções” acima). Isto inclui qualquer um dos seguintes:

- medicamentos usados para aliviar a dor, reduzir a febre ou prevenir coágulos sanguíneos, como o ácido acetilsalicílico.
- medicamentos usados para tratar coágulos sanguíneos, como o clopidogrel.
- medicamentos usados para diluir o sangue, como a varfarina.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois estes podem aumentar o risco de efeitos secundários do Rhapsido, ou o Rhapsido pode aumentar o seu risco de efeitos secundários:

- medicamentos usados para tratar a infeção por VIH, como o ritonavir.
- medicamentos usados para tratar problemas cardíacos, como a digoxina.
- medicamentos usados para tratar o colesterol elevado, como a rosuvastatina.
- medicamentos usados para sedação ou distúrbios do sono, como o midazolam.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois podem diminuir a eficácia de Rhapsido:

- medicamentos usados para tratar certos tipos de convulsões, como a carbamazepina.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver sido vacinado recentemente ou se planeia vacinar-se (ver “Advertências e precauções” acima).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O tratamento com Rhapsido não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres que possam engravidar e que não utilizam contraceção eficaz (contracetivos). Isto deve-se ao facto de estudos em animais terem demonstrado que o Rhapsido pode causar danos ao feto.

Não amamente durante o tratamento com Rhapsido e durante uma semana após parar o tratamento, pois não se sabe se Rhapsido passa para o leite materno.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de utilizar um método contraceptivo eficaz (contraceção) durante o tratamento com Rhapsido e durante pelo menos uma semana após parar o tratamento. Pergunte ao seu médico sobre métodos contraceptivos eficazes.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Rhapsido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Rhapsido contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Rhapsido

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido de 25 mg duas vezes por dia, um de manhã e outro à noite.

- Engula o comprimido inteiro com água.
- Não divida, esmague ou mastigue o comprimido antes de engolir, pois isso pode alterar a quantidade de medicamento que entra no seu organismo.
- Para ajudá-lo a lembrar-se de tomar Rhapsido, tome-o à mesma hora todos os dias.
- Rhapsido pode ser tomado com ou sem alimentos.

Rhapsido e cirurgia

Informe o seu médico se foi recentemente submetido a uma cirurgia ou se tem uma cirurgia planeada. O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Rhapsido durante 3 a 7 dias antes e 3 a 7 dias após quaisquer procedimentos médicos ou cirúrgicos planeados.

Se tomar mais Rhapsido do que deveria

Se tomar mais Rhapsido do que deveria, fale com um médico imediatamente. Se lhe disserem para ir ao hospital, leve consigo a embalagem de comprimidos e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar Rhapsido

Se se esquecer de tomar uma dose, deve tomar a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Rhapsido

Parar o seu tratamento com Rhapsido de repente pode fazer com que os seus sintomas de UCE retornem. Não pare de tomar Rhapsido a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Todos os seguintes efeitos secundários são ligeiros a moderados.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infecções no nariz e na garganta (infecções do trato respiratório superior)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infecção pelo vírus do herpes
- Dor de cabeça
- Hematomas
- Pequenas manchas vermelhas sob a pele (petéquias)
- Nódos negros sob a pele (contusão)
- Uma mancha hemorrágica sob a pele com mancha azul ou arroxeadada (equimose)
- Urina rosa ou castanha/sangue na urina (hematúria)

- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Dor abdominal
- Dores nas costas
- Febre (pirexia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Hemorragia nasal (epistaxe)
- Manchas roxas ou vermelho-acastanhadas na pele (púrpura)
- Uma mancha vermelha plana e brilhante no branco do olho (hemorragia conjuntival)
- Sangramento gengival (hemorragia gengival)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rhapsido

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rhapsido

- A substância ativa é o remibrutinib. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de remibrutinib.
- Os outros componentes são manitol, celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica, fumarato sódico de estearilo, laurilsulfato de sódio. O revestimento do comprimido é composto por álcool polivinílico, macrogol 4000, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Rhapsido e conteúdo da embalagem

Rhapsido é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película de 25 mg. Os comprimidos são amarelos claros, redondos e curvos. Têm “LV” numa face e o logótipo da empresa na outra face. O diâmetro do comprimido é de aproximadamente 7 mm.

Rhapsido é fornecido em blisters e está disponível em embalagens contendo 30, 60 ou 180 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

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

Portugal

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.