

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rhapsido 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține remibrutinib 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat filmat rotund și curbat, de culoare galben deschis, cu diametrul de 6,7 la 7,6 mm, cu „LV” imprimat pe o parte și logo-ul companiei imprimat pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rhapsido este indicat pentru tratamentul urticariei cronice spontane (UCS), la pacienții adulți care prezintă răspuns inadecvat la tratamentul antihistaminic H1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticul și tratamentul urticariei cronice spontane.

Doze

Doza recomandată de remibrutinib este de 25 mg administrată oral, de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara.

Dacă un pacient omite administrarea uneia sau mai multor doze de remibrutinib, trebuie sfătuit să ia următoarea doză la ora obișnuită. Nu trebuie administrate doze suplimentare de remibrutinib pentru a compensa doza sau dozele omise.

Medicilor prescriptori li se recomandă să reevalueze periodic necesitatea continuării tratamentului. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru UCS.

Întreruperea administrării dozelor

Se recomandă întreruperea administrării remibrutinib timp de 3 până la 7 zile înainte de o intervenție chirurgicală și timp de 3 până la 7 zile după o intervenție chirurgicală în funcție de tipul de intervenție și de riscul apariției hemoragiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2). La pacienții cu vârsta peste 65 ani, sunt disponibile date limitate privind utilizarea remibrutinib.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Remibrutinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Rhapsido nu trebuie utilizat la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani din cauza efectului posibil necunoscut asupra maturizării sistemului imun umoral (de exemplu, producerea de imunoglobuline și celule B cu memorie).

Siguranța și eficacitatea remibrutinib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Remibrutinib poate fi administrat cu sau fără alimente. Pacienților trebuie să li se recomande să înghită comprimatul întreg, cu apă. Comprimatele nu trebuie rupte, sfărâmate sau mestecate pentru a asigura administrarea corectă a întregii doze.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc hemoragic

La pacienții cărora li s-a administrat remibrutinib au manifestat evenimente hemoragice ușoare până la moderate. Cele mai frecvente evenimente raportate au fost asociate cu echimoze, cum sunt peteșii și contuzii (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează medicamente antitrombotice cu remibrutinib pot prezenta un risc crescut de sângerare. Riscurile și beneficiile administrării concomitente a medicamentelor antitrombotice cu remibrutinib trebuie luate în considerare (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie instruiți să solicite sfatul medicului dacă apar semne și simptome care sugerează sângerări semnificative. Dacă se suspectează o sângerare semnificativă, tratamentul cu remibrutinib trebuie întrerupt. După remitere, tratamentul poate fi reluat dacă se preconizează că beneficiul va depăși riscul.

Se recomandă întreruperea tratamentului cu remibrutinib timp de 3 până la 7 zile înainte de o intervenție chirurgicală și timp de 3 până la 7 zile după o intervenție chirurgicală, în funcție de tipul intervenției chirurgicale și de riscul hemoragic (vezi pct. 4.2).

Vaccinări

Siguranța remibrutinib administrat în asociere cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu a fost studiată. Prin urmare, vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului cu remibrutinib (vezi pct. 4.5).

Siguranța remibrutinib administrat în asociere cu vaccinuri inactivate a fost studiată, prin urmare, în timpul tratamentului cu remibrutinib pot fi administrate vaccinuri inactivate. Pentru a optimiza răspunsul imun la vaccinurile inactivate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu remibrutinib (de la 1 săptămână înainte de vaccinarea planificată până la 2 săptămâni după vaccinare) (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni

Remibrutinib este un substrat al enzimei citocromului P450 3A4 (CYP3A4), prin urmare, există un potențial de interacțiune cu alte medicamente administrate concomitent care sunt metabolizate de CYP3A4 sau care modulează activitatea CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4 crește expunerea la remibrutinib și, în consecință, poate crește riscul de reacții adverse la remibrutinib. Utilizarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu inductori moderați sau potenți ai CYP3A4 scade expunerea la remibrutinib și, în consecință, poate scădea eficacitatea remibrutinib. Utilizarea concomitentă cu inductori moderați sau potenți ai CYP3A4 trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea mai frecventă a pacienților pentru reacții adverse potențiale atunci când remibrutinib se utilizează împreună cu substraturile glicoproteinei-P (P-gp) și ale proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cu indice terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Remibrutinib este, în principal, metabolizat prin CYP3A4.

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice ale remibrutinib

Inhibitori CYP3A4

Trebuie evitată administrarea concomitentă a remibrutinib cu inhibitori potenți CYP3A4. Administrarea concomitentă a ritonavir, un inhibitor potent al CYP3A4/P-gp, a determinat o creștere de 4,3 ori a ASC și o creștere de 3,3 ori a C_{max} a remibrutinib.

Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice ale remibrutinib

Inductori CYP3A4

Trebuie evitată administrarea concomitentă a remibrutinib cu inductorii potenți sau moderați ai CYP3A4. Administrarea concomitentă a carbamazepinei (inductor potent până la moderat al CYP3A4) a scăzut expunerea sanguină a remibrutinib cu 74% (C_{max}), respectiv 78% (ASC).

Substanțe active ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de remibrutinib

Substraturi transportoare/inhibitori

Se recomandă monitorizarea pacienților mai frecvent pentru a se identifica reacții adverse posibile la utilizarea remibrutinib cu substraturile P-gp și BCRP cu indice terapeutic îngust, mai ales când modificările minime ale concentrației pot duce la apariția reacțiilor adverse. Administrarea concomitentă a digoxinei (un substrat P-gp cu indice terapeutic îngust) în asociere cu remibrutinib a determinat o scădere de 1,4 a ASC și o scădere de 2,1 a C_{max} a digoxinei. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei (un substrat BCRP, fără indice terapeutic îngust) în asociere cu remibrutinib a dus la o creștere de 1,7 ori a ASC și de 1,6 ori C_{max} a rosuvastatinei.

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, efectul administrării remibrutinib (100 mg de două ori pe zi) asupra farmacocineticii midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4) a dus la o creștere cu 43% a ASC și la o creștere cu 27% a C_{max} a midazolamului. Efectul dozei clinice de remibrutinib (25 mg de două ori pe zi) nu a fost studiat și poate fi diferit. Remibrutinib nu trebuie utilizat concomitent cu substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, digoxină, warfarină, carbamazepină).

Contraceptive orale

Nu se anticipează că administrarea concomitentă a remibrutinib va avea un impact advers asupra eficacității contraceptivelor orale care conțin etinilestradiol și levonorgestrel (substraturi CYP3A4), dat fiind că expunerea lor nu a scăzut în prezența remibrutinib 100 mg de două ori pe zi (1,28, respectiv 1,36 ori creștere a C_{max} și 1,16, respectiv 1,39 ori creștere a ASC).

Efectul remibrutinib asupra răspunsului imunitar la vaccinuri

Nu sunt disponibile date privind efectele vaccinurilor vii sau vii atenuate la pacienții cărora se administrează remibrutinib și aceste vaccinuri nu trebuie administrate concomitent cu remibrutinib (vezi pct. 4.4).

Pe baza unui studiu privind răspunsul imunitar la vaccinare, la voluntari sănătoși, pot fi administrate vaccinuri inactivate în timpul tratamentului cu remibrutinib. Pentru a optimiza răspunsul imunitar la vaccinurile inactivate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu remibrutinib (de la 1 săptămână înainte de vaccinarea planificată până la 2 săptămâni după vaccinare).

Studiu privind răspunsul imunitar la vaccinare

Într-un studiu controlat cu placebo la voluntari sănătoși care au administrat remibrutinib 100 mg de două ori pe zi, răspunsul imun la vaccinurile inactivate nu a fost afectat semnificativ atunci când remibrutinib a fost întrerupt cu 1 săptămână înainte de vaccinare până la 2 săptămâni după vaccinare. Cu toate acestea, tratamentul concomitent cu remibrutinib a fost asociat cu o reducere cu 60% a respondenților la vaccinul cu polizaharide PPV23 independent de celulele T, o reducere cu 21% a răspunsului IgG la vaccinul cu hemocianină (KLH) (neoantigen dependent de celulele T), rate de răspuns comparabile (1 până la 14% reducere) pentru 3 din 4 antigeni din vaccinul antigripal (dependent de celulele T) și o reducere de 27% pentru 1 din 4 antigeni gripali.

Efectul remibrutinib asupra agenților antitrombotici

Nu sunt disponibile date privind administrarea concomitentă a remibrutinib cu medicamente anticoagulante. Trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile administrării concomitente a agenților antitrombotici cu remibrutinib (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă, active din punct de vedere sexual, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (metode care au ca rezultat rate ale sarcinii de sub 1%) în timpul tratamentului cu remibrutinib și timp de cel puțin 1 săptămână de la ultima doză. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că studiile la animale au arătat că remibrutinib este nociv pentru fătul în dezvoltare (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea remibrutinib la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Rhapso nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă remibrutinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/copii mici. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu remibrutinib și timp de 1 săptămână de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul remibrutinib asupra fertilității la om. Nu au fost observate efecte adverse asupra fertilității la șobolan, masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rhapso nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă cel mai frecvent raportată constă în infecții ale căilor respiratorii superioare (14,7%) cum sunt rinofaringită (6,6%) și gripă (2,5%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții adverse menționate mai întâi. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse*

Categorie de aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții ale căilor respiratorii superioare ¹	Foarte frecvente
	Infecții cu virusul herpes ²	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
Tulburări vasculare	Echimoze (Contuzii superficiale) Peteșii Contuzie ³ Echimoză Purpură	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente
	Hemoragie Hematurie Epistaxis Hemoragie conjunctivală Hemoragie gingivală	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greută	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Frecvente
<p>* Studii de fază 3, controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, privind UCS</p> <p>¹ Infecțiile tractului respirator superior includ termeni preferați: infecție a căilor respiratorii superioare, sinuzită acută, sinuzită cronică, gripă H1N1, gripă, laringită, rinofaringită, faringită, faringită streptococică, faringoamigdalită, rinită, sinuzită, amigdalită, amigdalită bacteriană, infecție bacteriană a căilor respiratorii superioare, infecție virală a căilor respiratorii superioare</p> <p>² Infecții cu virusul herpes includ termeni preferați: herpes simplex, herpes zoster, herpes oral</p> <p>³ Contuzia include termenii agreeați: contuzie, tendința crescută de apariție a echimozelor, hematom</p>		

Profilul de siguranță a remibrutinib la pacienții tratați timp de până la 52 săptămâni în REMIX-1 și REMIX-2 a corespuns reacțiilor adverse raportate în Tabelul 1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente hemoragice mucocutanate

În perioada de tratament de 24 săptămâni, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, din setul de date cumulate (studiile REMIX-1 și REMIX-2, de fază III), evenimentele hemoragice mucocutanate (enumerare în Tabelul 1 la „Tulburări vasculare”) au apărut la 7,8% dintre pacienții tratați cu remibrutinib. Cele mai frecvente evenimente raportate au fost legate de echimoze: Peteșii (3,8%) și contuzii (2,3%). În general, la pacienții tratați cu remibrutinib, 92,0% dintre aceste evenimente au fost ușoare și 8,0% au fost moderate ca severitate. Timpul median până la debut a fost de 25 zile, iar durata mediană a fost de 22 zile. Toate cazurile s-au rezolvat spontan, fără tratament suplimentar. Nu s-a observat nicio asociere între evenimentele hemoragice mucocutanate și numărul scăzut de trombocite. Administrarea concomitentă a remibrutinib cu anticoagulante nu a fost permisă în studiile clinice, dar a fost permisă administrarea concomitentă cu medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic (≤ 100 mg/zi) sau clopidogrel (≤ 75 mg/zi)) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

La pacienții tratați cu remibrutinib, 0,5% au prezentat evenimente hemoragice mucocutanate care au dus la întreruperea definitivă a administrării remibrutinib și 1,0% au dus la întreruperea administrării remibrutinib (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice de fază I, nu au existat dovezi de evenimente adverse care să limiteze doza, observate la administrarea de remibrutinib în doze de până la 600 mg pe zi. Semnele și simptomele supradozajului cu remibrutinib nu au fost stabilite și nu există un tratament specific pentru supradozajul cu remibrutinib.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA60

Mecanism de acțiune

Remibrutinib este un inhibitor selectiv al tirozin-kinazei Bruton (BTK), care formează o legătură covalentă cu un reziduu de cisteină în situsul activ al BTK, ducând la inactivarea durabilă a BTK. Efectul terapeutic al remibrutinib în UCS se realizează prin inhibarea degranulării mastocitare și bazofile, inclusiv eliberarea histaminei și a altor mediatori proinflamatori, mediați de activarea patologică a IgE sau IgG îndreptată împotriva FcεR1 sau IgE.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Efectele remibrutinib asupra prelungirii intervalului QTc au fost anticipate utilizând analiza concentrației QTc. Limita superioară a intervalului de încredere de 90% pentru modificarea medie anticipată a QTcF, a fost sub 10 msec la C_{max} anticipată la expuneri supraterapeutice. Prin urmare, nu este de așteptat o prelungire semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTcF în cazul administrării terapeutice a remibrutinib.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța remibrutinib au fost evaluate în două studii identice, multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, de fază III (REMIX-1 și REMIX-2) la pacienți adulți cu UCS inadecvat controlată, în ciuda tratamentului cu antihistaminice H1 de a doua generație.

În studiile REMIX-1 și REMIX-2, pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra fie remibrutinib 25 mg, fie placebo, de două ori pe zi, pe cale orală, timp de 24 săptămâni, în timpul perioadei de tratament dublu-orb și în continuare într-o perioadă de tratament deschis de 28 săptămâni, în care toți pacienții au primit remibrutinib 25 mg, de două ori pe zi.

REMIX-1 și REMIX-2 au înrolat un total de 925 pacienți adulți, diagnosticați cu UCS, care nu au fost controlați corespunzător în ciuda tratamentului cu o doză standard de antihistaminice H1 de generația a doua, definită prin prezența pruritului și urticariei pentru ≥ 6 săptămâni consecutive. Toți pacienții trebuiau să aibă un scor săptămânal de activitate a urticariei (UAS7) ≥ 16 (interval 0 până la 42) și un scor săptămânal de severitate a pruritului (HSS7) ≥ 6 (interval 0 până la 21) timp de 7 zile înainte de randomizare. Pe lângă toți pacienții cărora li s-a administrat o doză stabilă de antihistaminic H1 de a doua generație (terapie de fond), pacienților li s-a permis să utilizeze un alt antihistaminic H1 de a doua generație, în funcție de necesități (terapie de salvare), la doze de până la 4 ori doza standard. Pacienții au fost excluși din aceste studii dacă au prezentat dovezi de boală cardiovasculară semnificativă din punct de vedere clinic, un risc semnificativ de hemoragie, tulburări de coagulare, infecții cronice sau recurente, boală hepatică cronică sau acută cu semne de hepatită C sau B în curs, antecedente de boală renală, antecedente de sângerare gastrointestinală sau antecedente de malignitate în ultimii 5 ani.

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost, în general, bine echilibrate în toate grupurile. În studiile REMIX-1 și REMIX-2, vârsta mediană a fost de 45 ani (interval: 18-79 ani) și 41 ani (interval: 18-81 ani), cu 9,6% și 7,7% ≥ 65 ani, și respectiv 68,3% și 65,3% pacienți de sex feminin. Pacienții au avut UAS7 mediu de 30,28 și 29,99, ISS7 mediu de 14,59 și 14,15 și HSS7 mediu de 15,69, respectiv 15,84. La momentul inițial, 63,4% și 59,1% dintre pacienți au avut boală severă (UAS7 ≥ 28), iar respectiv 35,1% și 38,7% au avut boală moderată (UAS7 >16 , și <28). 51,7% și 46,6% dintre pacienți au prezentat anterior angioedem în REMIX-1, respectiv REMIX-2. 68,1% și 69,2% dintre pacienți nu au administrat anterior anti-IgE biologic în REMIX-1, respectiv REMIX-2. Cel mai frecvent medicament biologic anti-IgE utilizat anterior a fost omalizumab (19,5% și 19,0% în REMIX-1, respectiv REMIX-2).

Durata medie raportată a UCS la înrolare în toate grupurile de tratament a fost de 6,6 și 5,2 ani în REMIX-1, respectiv REMIX-2, 39,4% și 29,5% dintre pacienți având o durată a UCS >5 ani.

Criteriul final principal de evaluare pentru studiile pivot a fost:

- modificarea absolută față de valoarea inițială a UAS7 în săptămâna 12.

Criteriile finale secundare de evaluare pentru studiile pivot au fost:

- modificarea absolută față de momentul inițial a ISS7 și HSS7 în săptămâna 12
- procentul pacienților care au atins un nivel bine controlat al bolii (UAS7 ≤ 6) în săptămânile 2 și 12
- procentul pacienților care au prezentat absența completă a pruritului și urticariei (UAS7 = 0) în săptămâna 12
- procentul pacienților care au obținut scorul Dermatology Life Quality Index (DLQI) = 0-1 (da/nu) în săptămâna 12
- numărul de săptămâni cu control susținut al activității bolii (UAS7 ≤ 6) până în săptămâna 12
- numărul de săptămâni fără angioedem (scorul săptămânal al activității angioedemului [AAS7] = 0) până în săptămâna 12.

Răspuns clinic

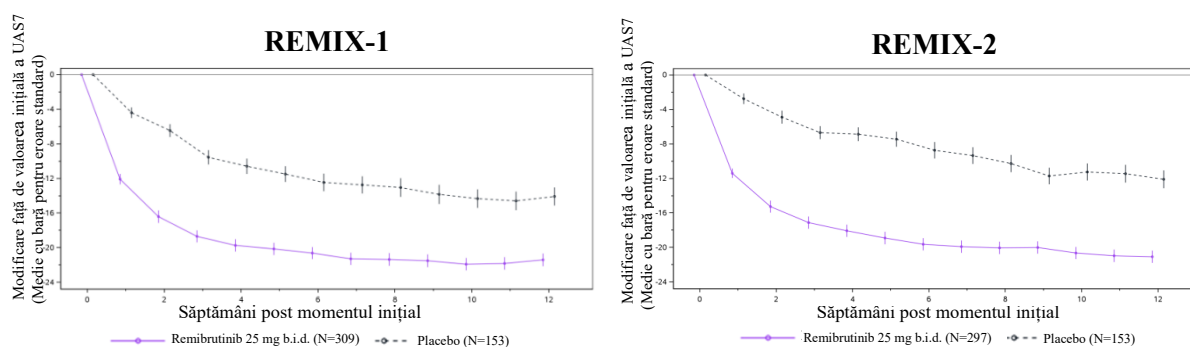
Atât în cazul REMIX-1, cât și în cel al REMIX-2, criteriile finale principale și toate criteriile secundare au fost îndeplinite și au înregistrat îmbunătățiri semnificative statistic și clinic a simptomelor de prurit și papule la pacienții tratați cu remibrutinib, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2 și Figura 1.

Tabelul 2 Rezultate privind eficacitatea în REMIX-1 și REMIX-2 în săptămâna 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Modificare față de valoarea inițială a UAS7 în săptămâna 12				
CFB media LS (ES)	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Diferență CFB media LS (ES) față de placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
ÎI 95% pentru diferență	-8,45, -4,00		-9,91, -5,46	
valoare p	<0,001		<0,001	
Modificare față de valoarea inițială a ISS7 în săptămâna 12				
CFB media LS (ES)	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Diferență CFB media LS (ES) față de placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
ÎI 95% pentru diferență	-3,70, -1,56		-4,29, -2,16	
valoare p	<0,001		<0,001	
Modificare față de valoarea inițială a HSS7 în săptămâna 12				
CFB media LS (ES)	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Diferență CFB media LS (ES) față de placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
ÎI 95% pentru diferență	-4,85, -2,36		-5,71, -3,23	
valoare p	<0,001		<0,001	
Procent de pacienți cu UAS7 ≤6 în săptămâna 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Diferență tratament față de placebo	30,20		24,55	
(ÎI 95%)	24,30, 36,10		18,31, 30,80	
valoare p	<0,001		<0,001	
Procent de pacienți cu UAS7 ≤6 în săptămâna 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Diferență tratament față de placebo	25,44		27,61	
(ÎI 95%)	16,48, 34,39		19,14, 36,08	
valoare p	<0,001		<0,001	
Procent de pacienți cu UAS7 = 0 în săptămâna 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Diferență tratament față de placebo	20,55		21,60	
(ÎI 95%)	13,35, 27,75		15,10, 28,10	
valoare p	<0,001		<0,001	
Procent de pacienți cu răspuns DLQI = 0-1 în săptămâna 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Diferență tratament față de placebo	17,65		18,21	
(ÎI 95%)	9,14, 26,16		9,96, 26,45	
valoare p	<0,001		<0,001	
Număr cumulat de săptămâni cu UAS7 ≤6 între momentul inițial și săptămâna 12				
Media LS (ES)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Raport rată	2,69		3,26	
(ÎI 95%)	(2,01, 3,61)		(2,26, 4,71)	
valoare p	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Număr cumulat de săptămâni cu AAS7 = 0 între momentul inițial și săptămâna 12				
Media LS (ES)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Raport rată	1,25		1,32	
(ÎI 95%)	(1,12, 1,41)		(1,17, 1,49)	
valoare p	<0,001		<0,001	
Media LS: media celor mai mici pătrate, ES eroare standard, CFB: modificare față de valoarea inițială, ÎI: interval de încredere, valoare p: valoare p unilaterală, UAS7: scor săptămânal privind activitatea urticariei, scor ISS7: scor săptămânal privind severitatea pruritului, HSS7: scor săptămânal privind severitatea erupțiilor, DLQI: dermatology life quality index, AAS7: scor săptămânal privind activitatea angioedemului.				
^a Toate criteriile finale cu p unilateral nominal p<0,001				
^b Un criteriu final de la săptămâna 2 (toate celelalte criterii finale sunt de la săptămâna 12)				

Figure 1 Modificare medie față de valoarea inițială a UAS7 până în săptămâna 12 în REMIX-1 și REMIX-2 (date observate)



b.i.d. = de două ori pe zi

Analizele subgrupurilor au demonstrat un beneficiu constant al tratamentului cu remibrutinib față de placebo în cadrul subgrupurilor, inclusiv expunere anterioară la medicamente biologice anti-IgE și nivel total de IgE.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rhapsido la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în UCS (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Remibrutinib este absorbit rapid și atinge C_{max} în sânge în jur de aproximativ 1 oră după administrarea dozei în toate dozele studiate (0,5 mg până la 600 mg). Absorbția este considerată a fi, în mare parte, completă (86,9%). Biodisponibilitatea orală absolută este de 33,8%.

Efectul alimentelor

ASC a remibrutinib a crescut cu 33% și C_{max} a scăzut cu 5% la administrarea împreună cu o masă bogată în grăsimi, comparativ cu starea de repaus alimentar după administrarea remibrutinib. Remibrutinib poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Remibrutinib este distribuit rapid în celulele sanguine cu un raport sânge-plasmă de 0,813. Legarea de proteinele plasmatică se ridică la 95,4%, fără dependență de concentrație. Pe baza datelor centralizate din analiza farmacocinetică populațională (PopPK), volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 58 litri (compartiment central) și 1 180 litri (compartiment periferic).

Metabolizare

Remibrutinib este metabolizat, în principal, de CYP3A4, ceea ce duce la formarea a 18 metaboliți inactivi, toți prezenți în cantități mici în circulație. Remibrutinib a fost cel mai abundent compus din sânge (16,7%).

Studii in vitro

Metabolizarea *in vitro* a CYP este determinată, în principal, de CYP3A4. Datele *in vitro* au arătat că remibrutinib este un substrat al gp-P.

Eliminare

Remibrutinib are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare cuprins între 1 și 2 ore la starea de echilibru. Clearance-ul oral aparent mediu la starea de echilibru (Cl_{ss}/F), determinat prin analiza PopPK, este de 160 litri/h. După administrarea intravenoasă a 100 mg [¹⁴C]-remibrutinib, eliminarea radioactivității (remibrutinib și metaboliți) a fost de aproximativ 72,9% din doza administrată în materiile fecale și 27,1% în urină. Excreția renală a remibrutinib nemodificat după administrarea orală a fost sub 1% din doză.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica remibrutinib la starea de echilibru este aproximativ liniară în intervalul total de doze zilnice de 10 până la 200 mg.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Datele clinice farmacocinetice și farmacodinamice (PK/PD) au estimat un grad de ocupare a BTK de ≥96% în sânge, menținut pe parcursul întregii zile cu remibrutinib 25 mg de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Analiza PopPK a arătat că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei (18 până la 80 ani), sexului (63,5% femei și 36,5% bărbați), rasei/etniei (59,3% non-asiatică, 8,8% chineză continentală, 12,2% japoneză și 19,7% alte etnii asiatice) și greutateii corporale (39 la 162 kg; medie 74,8 kg) asupra farmacocineticii remibrutinib.

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii remibrutinib nu au fost evaluate într-un studiu clinic dedicat. Într-o analiză PopPK, nu s-a observat nicio relație semnificativă din punct de vedere clinic între testele funcției renale și farmacocinetica remibrutinib. În analiza PopPK, au existat 19,3%, 2,2% și 0,1% dintre subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv, severă.

Insuficiență hepatică

C_{max} și ASC ale remibrutinib la starea de echilibru au crescut de 1,85 ori și 2,15 ori la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), de 1,65 ori și 2,07 ori la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) și de 1,99 ori, respectiv 3,12 ori la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, după administrarea orală a unei doze de remibrutinib 25 mg de două ori pe zi. Nu a existat nicio modificare a legării de proteinele plasmatică a remibrutinib la subiecții cu insuficiență hepatică, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice cu remibrutinib la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Remibrutinib a inhibat răspunsurile primare ale anticorpilor în studiile farmacologice la rozătoare și a crescut timpul de sângerare la nivelul cozii la șobolan în evaluările hemostazei. Aceste observații, care au apărut la expuneri relevante din punct de vedere farmacologic și clinic, au fost considerate legate de efectele remibrutinib asupra funcțiilor specifice ale celulelor B, respectiv ale trombocitelor. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special suplimentar pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fototoxicitatea.

Toxicitatea funcției de reproducere

În studiile de dezvoltare embrio-fetală (EFD) la femele gestante de iepure, au crescut malformațiile externe fetale (ochi deschiși/opaci, fâlcii mici, hiperflexia membrelor anterioare) și toxicitatea maternă (consum redus, tranzitoriu, de alimente și semne clinice adverse) au apărut la o doză de aproximativ 141 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (MRHD) de 25 mg, de două ori pe zi, fără a se observa o marjă de siguranță bazată pe efecte adverse (NOAEL) de 23 ori mai mare decât MRHD de 25 mg, de două ori pe zi, pe baza ASC. S-a considerat că este puțin probabil ca rezultatele fetale să fie secundare toxicității materne. Nu s-a observat niciun efect asupra EFD la șobolan, cu o marjă de siguranță bazată pe NOAEL de 126 ori mai mare în ceea ce privește ASC la starea de echilibru comparativ cu expunerea la om la MRHD.

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală (PPND) la șobolan, remibrutinib a indus efecte adverse care au afectat femele (stare muribundă și semne clinice de toxicitate, durate ale gestației ușor crescute) și descendenții până în ziua 1 de lactație (număr mediu ușor crescut de pui morți sau absenți și număr mediu mai mic al puilor născuți de o femelă la aceeași fătare) cu o marjă de siguranță bazată pe NOAEL pentru femele și descendenți de aproximativ 67 ori mai mare decât MRHD de 25 mg, de două ori pe zi, pe baza ASC. Nu s-au observat efecte adverse pentru descendenții supraviețuitori care s-au dezvoltat până la vârsta adultă.

Într-un studiu privind fertilitatea la șobolan, remibrutinib nu a avut un impact asupra fertilității la șobolan, femele sau masculi, până la expuneri maxime realizabile de 79 și 15 ori mai mari decât MRHD de 25 mg de două ori pe zi, pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Celuloză microcristalină
Copovidonă
Croscarmeloză sodică
Fumarat stearil sodic
Lauril sulfat de sodiu

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic
Macrogol 4000
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Rhapsido este disponibil în blistere PA/Al/PVC/Al (poliamidă/aluminiu/policlorură de vinil/aluminiu) cu folie de susținere din aluminiu, în ambalaje care conțin 30, 60 sau 180 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2024/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rhapsido 25 mg comprimate filmate
remibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține remibrutinib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Nu rupeți, nu sfărâmați sau nu mestecați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2024/001	30 comprimate filmate
EU/1/26/2024/002	60 comprimate filmate
EU/1/26/2024/003	180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rhapsido 25 mg comprimate
remibrutinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rhapsido 25 mg comprimate filmate remibrutinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rhapsido și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rhapsido
3. Cum să luați Rhapsido
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rhapsido
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rhapsido și pentru ce se utilizează

Rhapsido conține substanța activă remibrutinib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai tirozin kinazei Bruton (BTK).

Rhapsido este utilizat pentru a trata adulții cu urticarie cronică (de lungă durată) spontană (UCS) când tratamentul cu antihistaminice nu funcționează suficient de bine.

La persoanele cu UCS, simptomele pot apărea atunci când sistemul imunitar (apărarea naturală a corpului) devine hiperactiv. Anumite celule imune activează o proteină numită tirozin kinază Bruton, care provoacă urticarie, mâncărime și/sau umflături. Remibrutinib acționează prin blocarea BTK, ceea ce ajută la oprirea hiperactivității celulelor imune și reduce inflamația, făcând simptomele UCS mai puțin frecvente și mai puțin severe.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rhapsido

Nu luați Rhapsido

- dacă sunteți alergic la remibrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rhapsido, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut vreodată vânătăi sau sângerări neobișnuite sau luați orice medicamente care v-ar putea crește riscul de sângerare. A se vedea secțiunea „Rhapsido împreună cu alte medicamente” de mai jos.
- dacă ați avut recent o intervenție chirurgicală sau intenționați să efectuați o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră vă poate cere să încetați să luați Rhapsido pentru o perioadă scurtă de timp, (cu 3 până la 7 zile) înainte de intervenția chirurgicală și (la 3 până la 7 zile) după aceasta.
- dacă ați fost vaccinat recent sau intenționați să administrați un vaccin. Anumite tipuri de vaccinuri (cunoscute sub numele de vaccinuri vii sau vii atenuate) nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în timpul tratamentului cu Rhapsido. Dacă vi s-a administrat sau intenționați să vi se administreze un alt tip de vaccin (cunoscut sub numele de vaccin inactivat), medicul dumneavoastră vă poate cere să încetați să luați Rhapsido timp de 1 săptămână înainte de vaccinare și 2 săptămâni după vaccinare.
- dacă luați orice alte medicamente, deoarece acestea pot interacționa cu Rhapsido. Vezi „Rhapsido împreună cu alte medicamente” de mai jos.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Acesta nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Rhapsido împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

Rhapsido vă poate face să sângerati mai ușor. Aceasta înseamnă că trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice alte medicamente sau suplimente care cresc riscul de sângerare (vezi „Atenționări și precauții” de mai sus). Acestea includ oricare dintre următoarele:

- medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii, reducerea febrei sau prevenirea formării cheagurilor de sânge, cum este acid acetilsalicilic.
- medicamente utilizate pentru tratamentul cheagurilor de sânge, cum este clopidogrel.
- medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este warfarină.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot crește riscul de reacții adverse la administrarea Rhapsido sau Rhapsido poate crește riscul de reacții adverse la administrarea acestora:

- medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV, cum este ritonavir.
- medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace, cum este digoxină.
- medicamente utilizate pentru tratamentul colesterolului ridicat, cum este rosuvastatină.
- medicamente utilizate pentru sedare sau tulburări de somn, cum este midazolam.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot scădea eficacitatea Rhapsido:

- medicamente utilizate pentru tratamentul anumitor tipuri de crize convulsive, cum este carbamazepină.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă v-ați vaccinat recent sau intenționați să efectuați o vaccinare (vezi „Atenționări și precauții” de mai sus).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Tratamentul cu Rhapsido nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femeile care pot deveni gravide care nu utilizează metode contraceptive eficiente (controlul sarcinii). Acest lucru se asociază faptului că studiile la animale au arătat că Rhapsido poate dăuna fătului.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Rhapsido și timp de o săptămână de la oprirea tratamentului, dat fiind că nu se cunoaște dacă Rhapsido trece în laptele matern.

Dacă sunteți femeie care ar putea deveni gravidă, trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție (controlul sarcinii) în timpul tratamentului cu Rhapsido și timp de minimum o săptămână de la oprirea tratamentului. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la metode eficiente de contracepție.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rhapsido nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Rhapsido conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Rhapsido

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 25 mg de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara.

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.
- Nu rupeți, nu sfărâmați sau nu mestecați comprimatul înainte de a-l înghiți pentru că acest lucru poate schimba cantitatea de medicament care ajunge în corpul dumneavoastră.
- Pentru a vă aminti mai bine să administrați Rhapsido, administrați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.
- Rhapsido poate fi luat cu sau fără alimente.

Rhapsido și intervențiile chirurgicale

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut recent sau dacă intenționați să efectuați o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți administrarea Rhapsido timp de 3 până la 7 zile înainte și 3 până la 7 zile după orice proceduri medicale sau chirurgicale planificate.

Dacă luați mai mult Rhapsido decât trebuie

Dacă luați mai mult din Rhapsido decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic. Dacă vi se spune să mergeți la spital, luați cu dumneavoastră ambalajul comprimatelor și acest prospect.

Dacă uitați să luați Rhapsido

Dacă omiteți o doză, atunci trebuie să luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Rhapsido

Oprirea tratamentului dumneavoastră cu Rhapsido poate determina reapariția simptomelor UCS. Nu opriți administrarea Rhapsido dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Toate reacțiile adverse următoare sunt ușoare până la moderate.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții la nivelul nasului și gâtului (infecții ale căilor respiratorii superioare)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecție cu virus herpetic
- Durere de cap
- Învinețire
- Pete roșii, mici sub piele (peteșii)
- Apariția de vânătăi sub piele (contuzie)
- O pată de sânge sub piele, însoțită de o pată albăstruie sau purpurie (echimoză)
- Urină de culoare roz sau maronie/sânge în urină (hematurie)
- Stare de rău (greață)
- Durere abdominală
- Durere de spate
- Febră (pirexie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Sângerări nazale (epistaxis)
- Pete purpurii sau roșu-maronii pe piele (purpură)
- Pată plată, de culoare roșu intens, la nivelul albului ochiului (sângerare conjunctivală)
- Sângerare gingivală (sângerare la nivelul gingiilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rhapsido

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și folia blisterului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rhapsido

- Substanța activă este remibrutinib. Fiecare comprimat filmat conține remibrutinib 25 mg.
- Celelalte componente sunt manitol, celuloza microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică, fumarat stearil sodic, laurilsulfat de sodiu. Învelișul comprimatului este compus din alcool polivinilic, macrogol 4000, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172).

Cum arată Rhapsido și conținutul ambalajului

Rhapsido este disponibil sub formă de comprimate filmate de 25 mg. Comprimatele sunt rotunde și curbate, de culoare galben deschis. Acestea au „LV” imprimat pe o parte și logo-ul companiei imprimat pe cealaltă parte. Diametrul comprimatului este de aproximativ 7 mm.

Rhapsido este disponibil în blistere, în ambalaje conținând 30, 60 sau 180 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.