

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rhapsido 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg remibrutinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Svetložltá, okrúhla, zaoblená filmom obalená tableta s priemerom od 6,7 do 7,6 mm, s vyrazeným nápisom „LV“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rhapsido je indikované na liečbu chronickej spontánnej urtikárie (*chronic spontaneous urticaria*, CSU) u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H₁-antihistaminikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú iniciovať lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou chronickej spontánnej urtikárie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka remibrutinibu je 25 mg, užívaná perorálne dvakrát denne, jedna tableta ráno a jedna večer.

Pacient má byť poučený, aby v prípade, že vynechá jednu alebo viac dávok remibrutinibu, užil ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Na nahradenie vynechanej dávky alebo dávok sa nemajú užívať ďalšie dávky remibrutinibu.

Predpisujúcim lekárom sa odporúča, aby pravidelne prehodnocovali potrebu pokračovania liečby. U pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby CSU nepreukázala žiadna odpoveď, by sa malo zvážiť ukončenie liečby.

Prerušenie dávkovania

V závislosti od typu chirurgického zákroku a rizika krvácania sa odporúča prerušenie liečby remibrutinibom 3 až 7 dní pred chirurgickým zákrokom a 3 až 7 dní po zákroku (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii sú obmedzené údaje o použití remibrutinibu u pacientov starších ako 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Remibrutinib sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Rhapsido sa nemá používať u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov pre neznámy potenciálny účinok na maturáciu humorálnej imunity (napr. tvorbu ochranných imunoglobulínov a pamäťových B-lymfocytov).

Bezpečnosť a účinnosť remibrutinibu u detí a dospelých vo veku 6 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Remibrutinib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Pacientov treba poučiť, aby tabletu prehltli celú a zapili vodou. Tablety sa nemajú deliť, drviť ani žuvať, aby sa zabezpečilo správne podanie celej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

U pacientov liečených remibrutinibom sa vyskytli mierne až stredne závažné prípady mukokutánneho krvácania. Najčastejšie hlásené prípady súviseli s tvorbou podliatin, ako sú petechie a kontúzie (pozri časť 4.8).

Pacienti, ktorí užívajú antitrombotiká s remibrutinibom, môžu mať zvýšené riziko krvácania. Pri súbežnom podávaní antitrombotík a remibrutinibu sa musia zvažovať riziká a prínosy (pozri časť 4.5).

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce závažné krvácanie. Pri podozrení na závažné krvácanie sa má liečba remibrutinibom prerušiť. Po odznení krvácania sa liečba môže obnoviť, ak sa očakáva, že prínos preváži riziko.

Prerušenie liečby remibrutinibom sa odporúča 3 až 7 dní pred chirurgickým zákrokom a 3 až 7 dní po chirurgickom zákroku v závislosti od typu chirurgického zákroku a rizika krvácania (pozri časť 4.2).

Vakcinácie

Bezpečnosť remibrutinibu v kombinácii so živými alebo živými atenuovanými vakcínami sa neskúmala. Očkovanie živými alebo živými atenuovanými vakcínami sa preto počas liečby remibrutinibom neodporúča (pozri časť 4.5).

Bezpečnosť remibrutinibu v kombinácii s neživými vakcínami bola preskúmaná, preto sa počas liečby remibrutinibom môžu podávať neživé vakcíny. Na optimalizáciu imunitnej odpovede na neživé vakcíny sa má zväziť prerušenie liečby remibrutinibom (od 1 týždňa pred plánovaným očkovaním do 2 týždňov po očkovaní) (pozri časť 4.5).

Interakcie

Remibrutinib je substrátom enzýmu 3A4 cytochrómu P450 (CYP3A4), preto existuje možnosť interakcie s inými súčasne podávanými liekmi, ktoré sú metabolizované alebo modulujú aktivitu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie so silnými inhibítormi CYP3A4 zvyšuje expozíciu remibrutinibu, čo následne môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií s remibrutinibom. Je nutné vyhnúť sa súbežnému užívaniu so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A4 znižuje expozíciu remibrutinibu a následne môže znížiť účinnosť remibrutinibu. Je nutné vyhnúť sa súbežnému užívaniu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Odporúča sa častejšie monitorovať pacientov kvôli možným nežiaducim reakciám pri užívaní remibrutinibu so substrátmi P-glykoproteínov (P-gp) a substrátmi proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) s úzkym terapeutickým indexom (pozri časť 4.5).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Remibrutinib sa primárne metabolizuje CYP3A4.

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť koncentrácie remibrutinibu v krvi

Inhibítory CYP3A4

Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu remibrutinibu so silnými inhibítormi CYP3A4. Súbežné podávanie ritonaviru, silného inhibítora CYP3A4/P-gp, malo za následok 4,3-násobné zvýšenie AUC a 3,3-násobné zvýšenie C_{max} remibrutinibu.

Liečivá, ktoré môžu znižovať koncentrácie remibrutinibu v krvi

Induktory CYP3A4

Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu remibrutinibu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4. Súbežné podávanie karbamazepínu (silný až stredne silný induktor CYP3A4) znížilo expozíciu remibrutinibu v krvi o 74 % (C_{max}) a 78 % (AUC).

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť ovplyvnené remibrutinibom

Transportné substráty/inhibítory

Odporúča sa pravidelne monitorovať pacientov na možné nežiaduce reakcie pri použití remibrutinibu so substrátmi P-gp a BCRP s úzkym terapeutickým indexom, najmä tam, kde minimálne zmeny koncentrácie môžu viesť k nežiaducim reakciám. Súbežné podávanie digoxínu (substrát P-gp s úzkym terapeutickým indexom) s remibrutinibom viedlo k 1,4-násobnému zvýšeniu AUC a 2,1-násobnému zvýšeniu C_{max} digoxínu. Súbežné podávanie rosuvastatínu (substrát BCRP bez úzkeho terapeutického indexu) a remibrutinibu viedlo k 1,7-násobnému zvýšeniu AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu C_{max} rosuvastatínu.

V štúdiu liekových interakcií vplyv podávania remibrutinibu (100 mg dvakrát denne) na farmakokinetiku midazolamu (citlivého substrátu CYP3A4) viedol k 43 % zvýšeniu AUC a 27 % zvýšeniu C_{max} midazolamu. Vplyv klinickej dávky remibrutinibu (25 mg dvakrát denne) sa neskúmal a môže byť odlišný. Remibrutinib sa nemá používať pri súbežnom podávaní substrátov CYP3A4, ktoré majú úzke terapeutické indexy (napr. cyklosporín, takrolimus, digoxín, warfarín, karbamazepín).

Perorálne kontraceptíva

Neočakáva sa, že by súbežné podávanie remibrutinibu malo nežiaduci vplyv na účinnosť perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol a levonorgestrel (substráty CYP3A4), pretože ich expozícia sa za prítomnosti remibrutinibu 100 mg dvakrát denne neznížila (1,28- a 1,36-násobné zvýšenie C_{max} a 1,16- a 1,39-násobné zvýšenie AUC, v uvedenom poradí).

Vplyv remibrutinibu na imunitnú odpoveď na vakcíny

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch živých alebo živých atenuovaných vakcín u pacientov užívajúcich remibrutinib a tieto vakcíny sa nemajú podávať súbežne s remibrutinibom (pozri časť 4.4).

Na základe štúdie imunitnej odpovede na očkovanie u zdravých dobrovoľníkov sa počas liečby remibrutinibom môžu podávať neživé vakcíny. Na optimalizáciu imunitnej odpovede na neživé vakcíny sa má zvážiť prerušenie liečby remibrutinibom (od 1 týždňa pred plánovaným očkovaním do 2 týždňov po očkovaní).

Štúdia imunitnej odpovede na očkovanie

V placebom kontrolovanej štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi, ktorí užívali 100 mg remibrutinibu dvakrát denne, nebola pri prerušenom podávaní remibrutinibu 1 týždeň pred očkovaním a 2 týždne po očkovaní, významne ovplyvnená imunitná odpoveď na neživé vakcíny. Súbežná liečba remibrutinibu však bola spojená so 60 % znížením odpovede na polysacharidovú vakcínu PPV23, nezávislú od T-lymfocytov, 21 % znížením odpovede IgG na vakcínu s hemocyanínom kuželnatky (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH) (neoantigén závislý od T-lymfocytov), porovnateľnou mierou odpovede (1 až 14 % zníženie) na 3 zo 4 antigénov vo vakcíne proti chrípke (závislá od T-lymfocytov) a 27 % znížením odpovede na 1 zo 4 antigénov chrípky.

Vplyv remibrutinibu na antikoagulanciu

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom podávaní remibrutinibu a antikoagulancií. Musia sa zvážiť riziká a prínosy súbežného podávania antitrombotík a remibrutinibu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktoré vedú k menej ako 1 % výskytu otehotnenia) počas liečby remibrutinibom a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke. Ženy vo fertilnom veku musia byť informované, že štúdie na zvieratách preukázali škodlivosť remibrutinibu pre vyvíjajúci sa plod (pozri časť 5.3).

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití remibrutinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Rhapsido sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa remibrutinib/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby remibrutinibom a po dobu 1 týždňa po poslednej dávke prerušená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku remibrutinibu na ľudskú fertilitu. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rhapsido nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je infekcia horných dýchacích ciest (14,7 %) ako je nazofaryngitída (6,6 %) a chrípka (2,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie*

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest ¹	veľmi časté
	infekcie zapríčinené Herpes vírusom ²	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
Poruchy ciev	podliatiny petechie kontúzia ³ ekchymóza purpura	časté časté časté časté menej časté
	krvácanie hematúria epistaxa spojkovkové krvácanie gingiválne krvácanie	časté časté menej časté menej časté menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	časté
	bolesť brucha	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	časté
<p>* 24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia fázy III s CSU</p> <p>¹ Infekcie horných dýchacích ciest zahŕňajú preferované termíny: infekcia horných dýchacích ciest, akútna sinusitída, chronická sinusitída, chrípka H₁N₁, chrípka, laryngitída, nazofaryngitída, faryngitída, streptokoková faryngitída, rinitída, sinusitída, tonzilitída, bakteriálna tonzilitída, bakteriálna infekcia horných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest</p> <p>² Herpetické vírusové infekcie zahŕňajú preferované termíny: herpes simplex, herpes zoster, orálny herpes</p> <p>³ Kontúzia zahŕňa preferované termíny: kontúzia, zvýšený sklon k tvorbe modrín, hematóm</p>		

Bezpečnostný profil remibrutinibu u pacientov liečených až 52 týždňov v štúdiách REMIX-1 a REMIX-2 zostal konzistentný s nežiaducimi reakciami uvedenými v Tabuľke 1.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Prípady mukokutánneho krvácania

V 24-týždňovom placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom období liečby združenom súbore údajov (štúdie fázy III REMIX-1 a REMIX-2) sa mukokutánne krvácanie (uvedené v Tabuľke 1 v časti „Poruchy ciev“) vyskytlo u 7,8 % pacientov liečených remibrutinibom. Najčastejšie hlásené prípady súviseli s tvorbou podliatin: petechie (3,8 %) a kontúzie (2,3 %). Celkovo u pacientov liečených remibrutinibom bolo 92,0 % týchto prípadov miernej a 8,0 % strednej závažnosti. Medián času do nástupu bol 25 dní a medián trvania bol 22 dní. Všetky prípady boli vyriešené spontánne bez prídavnej liečby. Nebola pozorovaná žiadna súvislosť medzi mukokutánym krvácaním a nízkym počtom trombocytov. Súbežné podávanie remibrutinibu s antikoagulanciami nebolo v klinických štúdiách povolené, ale súbežné podávanie s antiagreganciami (kyselina acetylsalicylová (≤ 100 mg/deň) alebo klopidogrelom (≤ 75 mg/deň)) bolo povolené (pozri časti 4.4 a 4.5).

U pacientov liečených remibrutinibom sa u 0,5 % pacientov vyskytli prípady mukokutánneho krvácania, ktoré viedli k ukončeniu liečby remibrutinibom, a u 1,0 % pacientov viedli k prerušeniu liečby remibrutinibom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vo fáze I klinických štúdií sa pri podávaní remibrutinibu v dávkach do 600 mg denne nepreukázali žiadne nežiaduce účinky obmedzujúce dávku. Prejavy a príznaky predávkovania remibrutinibom neboli stanovené a neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania remibrutinibom.

V prípade predávkovania má byť pacient liečený symptomaticky a podľa potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA60

Mechanizmus účinku

Remibrutinib je selektívny inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK), ktorý tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom v aktívnom mieste BTK, čo vedie k trvalej inaktivácii BTK. Terapeutický účinok remibrutinibu na CSU sa dosiahne inhibíciou degranulácie mastocytov a bazofilov, vrátane uvoľňovania histamínu a iných prozápalových mediátorov, sprostredkovaných patogénnymi IgE alebo IgG namierenými proti FcεR1 alebo IgE.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Vplyvy remibrutinibu na predĺženie QTc intervalu boli predikované pomocou analýzy vzťahu koncentrácia-QTc. Horná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti pre predpokladanú priemernú zmenu QTcF bola pod 10 ms pri očakávanej C_{max} pri supratherapeutických expozíciách. Preto sa pri terapeutickom dávkovaní remibrutinibu neočakáva žiadne klinicky významné predĺženie QTcF intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť remibrutinibu boli hodnotené v dvoch identických, multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (REMIX-1 a REMIX-2) u dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovanou chronickou spontánnou urtikáriou (CSU) napriek liečbe H₁-antihistaminikami druhej generácie.

V štúdiách REMIX-1 a REMIX-2 boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie remibrutinibu 25 mg alebo placebo perorálne dvakrát denne po dobu 24 týždňov počas dvojito zaslepeného liečebného obdobia a pokračovali v 28-týždňovom otvorenom liečebnom období, počas ktorého všetci pacienti dostávali remibrutinib 25 mg dvakrát denne.

Do štúdií REMIX-1 a REMIX-2 bolo zaradených celkovo 925 dospelých pacientov s diagnózou CSU, ktorá nebola dostatočne kontrolovaná napriek liečbe štandardnou dávkou H₁-antihistaminík druhej generácie, čo bolo definované výskytom svrbenia a žihľavky v období ≥ 6 po sebe nasledujúcich týždňov. Všetci pacienti museli mať týždenné skóre aktivity urtikárie (*weekly urticaria activity score*, UAS7) ≥ 16 (rozsah 0 až 42), týždenné skóre závažnosti svrbenia (*weekly itch severity score*, ISS7) ≥ 6 (rozsah 0 až 21) a týždenné skóre závažnosti žihľavky (*hives severity score*, HSS7) ≥ 6 (rozsah 0 až 21) počas 7 dní pred randomizáciou. Okrem toho, že všetci pacienti dostávali stabilnú dávku H₁-antihistaminík druhej generácie (základná liečba), mohli pacienti používať ďalšie H₁-antihistaminikum druhej generácie na báze „podľa potreby“ (záchranná liečba) v dávkach až do 4-násobku štandardnej dávky. Pacienti boli z týchto štúdií vylúčení, ak mali dôkaz klinicky významného kardiovaskulárneho ochorenia, významné riziko krvácania, poruchy koagulácie, prebiehajúcu, chronickú alebo opakujúcu sa infekciu, chronické alebo akútne ochorenie pečene s preukázanou prebiehajúcou hepatítidou C alebo B, anamnézu ochorenia obličiek, anamnézu krvácania do gastrointestinálneho traktu alebo anamnézu malignity za posledných 5 rokov.

Demografické údaje a začiatkové charakteristiky boli vo všeobecnosti vo všetkých skupinách vyvážené. V štúdiách REMIX-1 a REMIX-2 bol medián veku 45 rokov (rozmedzie: 18-79 rokov) a 41 rokov (rozmedzie: 18-81 rokov), pričom 9,6 % a 7,7 % pacientov malo viac ako 65 rokov a 68,3 % a 65,3 % pacientov tvorili ženy, v uvedenom poradí. Pacienti mali priemernú hodnotu UAS7 30,28 a 29,99, priemernú hodnotu ISS7 14,59 a 14,15 a priemernú hodnotu HSS7 15,69 a 15,84, v uvedenom poradí. Na začiatku malo 63,4 % a 59,1 % pacientov závažné ochorenie (UAS7 ≥ 28) a 35,1 % a 38,7 % malo stredne závažné ochorenie (UAS7 > 16 a < 28), v uvedenom poradí. V štúdiách REMIX-1 a REMIX-2 malo 51,7 % pacientov a 46,6 % pacientov predchádzajúce skúsenosti s výskytom angioedému, v uvedenom poradí. 68,1 % pacientov a 69,2 % pacientov bolo v štúdiách REMIX-1 a REMIX-2 predtým neliečených biologickými liekmi proti IgE, v uvedenom poradí. Najčastejšie používaným predchádzajúcim biologickým liekom proti IgE bol omalizumab (19,5 % pacientov a 19,0 % pacientov v štúdiách REMIX-1 a REMIX-2, v uvedenom poradí).

Hlásené priemerné trvanie CSU pri zaradení do štúdie v rámci liečebných skupín bolo 6,6 roka v štúdiu REMIX-1 a 5,2 roka v štúdiu REMIX-2, pričom 39,4 % (REMIX-1) a 29,5 % (REMIX-2) pacientov malo trvanie CSU > 5 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom pivotných štúdií bola:

- absolútna zmena UAS7 oproti východiskovej hodnote v 12. týždni.

Sekundárne cieľové ukazovatele v pivotných štúdiách boli:

- absolútna zmena ISS7 a HSS7 oproti východiskovej hodnote v 12. týždni
- podiel pacientov, ktorí dosiahli dobre kontrolované ochorenie (UAS7 ≤ 6) v 2. a 12. týždni
- podiel pacientov, ktorí dosiahli úplnú absenciu svrbenia a žihľavky (UAS7 = 0) v 12. týždni
- podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre Dermatologického indexu kvality života (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) = 0 - 1 (áno/nie) v 12. týždni
- počet týždňov s pretrvávajúcou kontrolou aktivity ochorenia (UAS7 ≤ 6) do 12. týždňa
- počet týždňov bez angioedému (týždenné skóre aktivity angioedému [AAS7] = 0) až do 12. týždňa.

Klinická odpoveď

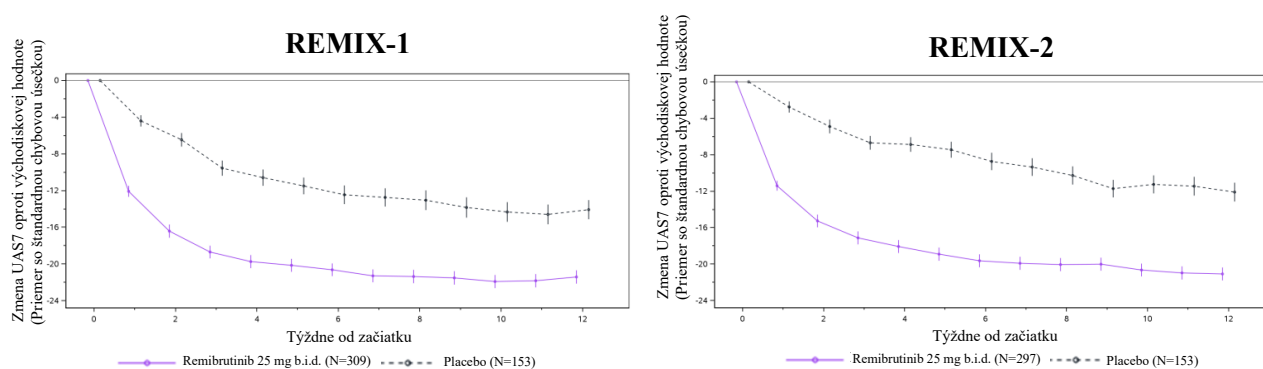
V štúdiách REMIX-1 aj REMIX-2 boli splnené primárne aj všetky sekundárne cieľové ukazovatele a bolo preukázané štatisticky a klinicky významné zlepšenia príznakov svrbenia a žihľavky u pacientov liečených remibrutinibom v porovnaní s pacientami, ktorí užívali placebo. Výsledky sú uvedené v Tabuľke 2 a na Obrázku 1.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti v štúdiách REMIX-1 a REMIX-2 v 12. týždni^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (n = 309)	Placebo (n = 153)	Remibrutinib (n = 297)	Placebo (n = 153)
Zmena UAS7 oproti východiskovej hodnote v 12. týždni				
Priemerná hodnota LS (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Rozdiel v priemere LS (SE) v CFB oproti placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95 % IS pre rozdiel	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Zmena ISS7 oproti východiskovej hodnote v 12. týždni				
Priemerná hodnota LS (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Rozdiel v priemere LS (SE) v CFB oproti placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95 % IS pre rozdiel	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Zmena HSS7 oproti východiskovej hodnote v 12. týždni				
Priemerná hodnota LS (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Rozdiel v priemere LS (SE) v CFB oproti placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95 % IS pre rozdiel	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podiel pacientov s UAS7 ≤ 6 v 2. týždni				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS)	30,20 24,30; 36,10		24,55 18,31; 30,80	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podiel pacientov s UAS7 ≤ 6 v 12. týždni				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS)	25,44 16,48; 34,39		27,61 19,14; 36,08	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podiel pacientov s UAS7 = 0 v 12. týždni				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS)	20,55 13,35; 27,75		21,60 15,10; 28,10	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Podiel pacientov s DLQI = 0 - 1 odpoveď v 12. týždni				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS)	17,65 9,14; 26,16		18,21 9,96; 26,45	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Kumulatívny počet týždňov s UAS7 ≤ 6 medzi východiskovým stavom a 12. týždňom				
Priemerná hodnota LS	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Pomer výskytu (95 % IS)	2,69 (2,01; 3,61)		3,26 (2,26; 4,71)	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (n = 309)	Placebo (n = 153)	Remibrutinib (n = 297)	Placebo (n = 153)
Kumulatívny počet týždňov s AAS7 = 0 medzi východiskovým stavom a 12. týždňom				
Priemerná hodnota LS	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Pomer výskytu	1,25		1,32	
(95 % IS)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-hodnota	< 0,001		< 0,001	
Priemerná hodnota LS: priemer najmenších štvorcov, SE: štandardná chyba, CFB: zmena oproti východiskovej hodnote, IS: interval spoľahlivosti, p-hodnota: jednostranná p-hodnota, UAS7: týždenné skóre aktivity urtikárie, ISS7 skóre: týždenné skóre závažnosti svrbenia, HSS7: týždenné skóre závažnosti urtikárie, DLQI: dermatologický index kvality života, AAS7: týždenné skóre aktivity angioedému. ^a Všetky cieľové ukazovatele s nominálnou jednostrannou p < 0,001 ^b Jeden cieľový ukazovateľ z 2. týždňa (všetky ostatné cieľové ukazovatele sú z 12. týždňa)				

Obrázok 1 Priemerná zmena UAS7 oproti východiskovej hodnote až do 12. týždňa v štúdiu REMIX-1 a REMIX-2 (pozorované údaje)



b.i.d. = dvakrát denne

Analýzy podskupín preukázali konzistentný liečebný prínos remibrutinibu oproti placebo naprieč podskupinami vrátane predchádzajúcej expozície biologickým liekom proti IgE a hladiny celkového IgE.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rhapsidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s CSU (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Remibrutinib sa rýchlo vstrebáva a dosahuje C_{max} v krvi približne 1 hodinu po podaní dávky vo všetkých skúmaných dávkach (0,5 mg až 600 mg). Absorpcia sa považuje za takmer úplnú (86,9 %). Absolútna perorálna biologická dostupnosť je 33,8 %.

Vplyv jedla

Po podaní remibrutinibu s jedlom s vysokým obsahom tuku sa AUC remibrutinibu zvýšila o 33 % a C_{max} sa znížila o 5 % v porovnaní s podaním nalačno. Remibrutinib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Remibrutinib sa ľahko distribuuje do krvných buniek s pomerom krv/plazma 0,813. Väzba na plazmatické bielkoviny predstavuje 95,4 % nezávisle od koncentrácie. Na základe súhrnných údajov z analýzy populačnej farmakokinetiky (*population pharmacokinetic analysis*, PopPK) bol distribučný objem v rovnovážnom stave 58 litrov (centrálny kompartment) a 1 180 litrov (periférny kompartment).

Biotransformácia

Remibrutinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, čo vedie k tvorbe 18 neaktívnych metabolitov, všetky v nízkom množstve v krvnom obeh. Remibrutinib bol v najväčšom množstve zastúpenou zlúčeninou v krvi (16,7 %).

Štúdie in vitro

Metabolizmus CYP *in vitro* je riadený prevažne CYP3A4. Údaje *in vitro* preukázali, že remibrutinib je substrátom P-gp.

Eliminácia

Remibrutinib má priemerný eliminačný polčas v rovnovážnom stave v rozmedzí od 1 do 2 hodín. Priemerný zdanlivý perorálny klírens v rovnovážnom stave (CL_{ss}/F), stanovený analýzou PopPK, je 160 litrov/h. Po intravenóznom podaní 100 mg [¹⁴C]-remibrutinibu bolo vylučovanie rádioaktivity (remibrutinib a metabolity) približne 72,9 % podanej dávky stolicou a 27,1 % močom. Vylučovanie nezmeneného remibrutinibu obličkami po perorálnom podaní bolo menej ako 1 % dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika remibrutinibu v rovnovážnom stave je približne lineárna v rozsahu celkovej dennej dávky 10 až 200 mg.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Klinické farmakokinetické a farmakodynamické (FK/FD) údaje odhadli mieru inhibície BTK v krvi ≥ 96 %, ktorá sa udržala v priebehu celého dňa pri podávaní remibrutinibu 25 mg dvakrát denne.

Osobitné populácie

PopPK analýza ukázala, že vek (18 až 80 rokov), pohlavie (63,5 % žien a 36,5 % mužov), rasa/etnická príslušnosť (59,3 % neázijského pôvodu, 8,8 % kontinentálni Číňania, 12,2 % Japonci a 19,7 % iní Aziati) a telesná hmotnosť (39 až 162 kg; v priemere 74,8 kg) nemajú klinicky významné účinky na FK remibrutinibu.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku remibrutinibu nebol hodnotený v špecializovanej klinickej štúdii. V analýze PopPK sa nepozoroval žiadny klinicky významný vzťah medzi testami funkcie obličiek a farmakokinetikou remibrutinibu. V analýze PopPK bolo 19,3 %, 2,2 % a 0,1 % osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí.

Porucha funkcie pečene

Hodnoty C_{max} a AUC remibrutinibu v rovnovážnom stave sa u osôb s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) zvýšili 1,85-násobne a 2,15-násobne, u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) 1,65-násobne a 2,07-násobne a u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) 1,99-násobne a 3,12-násobne, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene po perorálnej dávke 25 mg remibrutinibu dvakrát denne. U pacientov s poruchou funkcie pečene nedošlo k žiadnej zmene väzby remibrutinibu na proteíny v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku do 18 rokov sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s remibrutinibom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách na hlodavcoch remibrutinib inhiboval primárne protilátkové odpovede a pri hodnotení hemostázy predĺžil čas krvácania z chvosta potkana. Tieto pozorovania, ktoré sa vyskytli pri farmakologicky a klinicky relevantných expozíciách, sa považovali za súvisiace s účinkami remibrutinibu na špecifické funkcie B-lymfocytov a trombocytov. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity a fototoxicity neodhalili žiadne ďalšie osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách embryofetálneho vývoja (*embryo-foetal development*, EFD) sa u gravidných králikov vyskytol zvýšený výskyt vonkajších malformácií plodu (otvorené/zakalené oči, malé čeluste, hyperflexia predných končatín) a maternálna toxicita (prechodne znížená konzumácia potravy a nežiaduce klinické prejavy) pri približne 141-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) 25 mg dvakrát denne s bezpečnostnou rezervou založenou na hladine bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 23-násobku MRHD 25 mg dvakrát denne na základe AUC. Považovalo sa za nepravdepodobné, že by zistenia týkajúce sa plodu boli sekundárne k maternálnej toxicite. U potkanov sa nepozoroval žiadny vplyv na EFD, s bezpečnostnou rezervou založenou na NOAEL 126-násobku, pokiaľ ide o AUC v rovnovážnom stave, v porovnaní s expozíciou u ľudí pri MRHD.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja (*pre- and postnatal development*, PPND) na potkanoch remibrutinib vyvolal nežiaduce účinky postihujúce zvieratá matky (moribundita [stav umierania] a klinické prejavy toxicity, o niečo dlhšie trvanie gravidity) a potomstvo až do 1. dňa laktácie (o niečo vyšší priemerný počet mŕtvonarodených, uhynutých alebo nenarodených mláďat a menšia priemerná veľkosť vrhu), s bezpečnostnou rezervou na základe NOAEL pre zvieratá matky a potomstvo približne 67-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí s odporúčanou dávkou (MRHD) 25 mg dvakrát denne na základe AUC. U prežívajúcich potomkov, ktorí sa vyvinuli do dospelosti, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

V štúdiu fertility na potkanoch remibrutinib neovplyvnil fertilitu samíc ani samcov potkanov až do maximálnych dosiahnuteľných expozícií 79- a 15-krát vyšších ako je MRHD 25 mg dvakrát denne na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol
mikrokryštalická celulóza
kopovidón
sodná soľ kroskarmelózy
stearyl-fumarát sodný
laurylsíran sodný

Obal tablety

polyvinylalkohol
makrogol 4000
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rhapsido sa dodáva v PA/ALU/PVC/ALU (polyamid/hliník/polyvinylchlorid/hliník) blistroch s hliníkovou podkladovou fóliou a je dostupný v baleniach obsahujúcich 30, 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2024/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rhapsido 25 mg filmom obalené tablety
remibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg remibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Nedeľte, nedrverte ani nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2024/001	30 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2024/002	60 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2024/003	180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rhapsido 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rhapsido 25 mg tablety
remibrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rhapsido 25 mg filmom obalené tablety remibrutinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rhapsido a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rhapsido
3. Ako užívať Rhapsido
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rhapsido
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rhapsido a na čo sa používa

Rhapsido obsahuje liečivo remibrutinib, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Rhapsido sa používa na liečbu dospelých s chronickou (dlhodobou) spontánnou urtikáriou (*chronic spontaneous urticaria*, CSU), keď liečba antihistaminikami nie je dostatočne účinná.

U ľudí s CSU sa príznaky môžu objaviť, keď sa imunitný systém (prirodzená obrana tela) stane nadmerne aktívnym. Niektoré imunitné bunky aktivujú proteín nazývaný Brutonova tyrozínkináza, ktorý spôsobuje žihľavku, svrbenie a /alebo opuch. Remibrutinib funguje tak, že blokuje BTK, čo pomáha zabrániť nadmernej aktivite imunitných buniek a znižuje zápal, vďaka čomu sú príznaky CSU menej časté a menej závažné.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rhapsido

Neužívajte Rhapsido

- ak ste alergický na remibrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Rhapsido, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- ak máte alebo ste niekedy mali nezvyčajné podliatiny alebo krvácanie, alebo ak užívate lieky, ktoré by mohli zvýšiť riziko krvácania. Pozri časť „Iné lieky a Rhapsido“ nižšie.
- ak ste nedávno podstúpili akýkoľvek chirurgický zákrok alebo plánujete podstúpiť chirurgický zákrok. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste krátkodobo prestali užívať Rhapsido pred (3 až 7 dní) a po (3 až 7 dní) vašom chirurgickom zákroku.

- ak ste boli nedávno očkovaný alebo plánujete byť očkovaný. Určité typy vakcín (známe ako živé alebo živé atenuované vakcíny) sa neodporúčajú použiť počas liečby Rhapsidom. Ak ste mali alebo plánujete podstúpiť očkovanie iným typom vakcíny (známy ako neživá vakcína), váš lekár vás môže požiadať prestať užívať Rhapsido 1 týždeň pred a 2 týždne po očkovaní.
- ak užívate nejaké iné lieky, pretože by sa mohli vzájomne ovplyvňovať s Rhapsidom. Pozri časť „Iné lieky a Rhapsido“ nižšie.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom alebo dospievajúcim vo veku do 18 rokov. V tejto vekovej skupine liek nebol skúmaný.

Iné lieky a Rhapsido

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Rhapsido môže spôsobiť zvýšenú náchylnosť na krvácanie. To znamená, že by ste mali informovať lekára, ak užívate iné lieky alebo doplnky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ vyššie). Patrí sem ktorýkoľvek z nasledujúcich:

- lieky používané na zmiernenie bolesti, zníženie horúčky alebo prevenciu krvných zrazenín, ako je kyselina acetylsalicylová.
- lieky používané na liečbu krvných zrazenín, ako je klopidogrel.
- lieky používané na riedenie krvi ako je warfarín.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Rhapsida, alebo Rhapsido môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov týchto liekov:

- lieky používané na liečbu HIV infekcie, ako je ritonavir.
- lieky používané na liečbu problémov so srdcom, ako je digoxín.
- lieky používané na liečbu vysokého cholesterolu, ako je rosuvastatín.
- lieky používané na sedáciu (upokojenie) alebo poruchy spánku, ako je midazolam.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu znížiť účinnosť Rhapsida:

- lieky používané na liečbu niektorých typov záchvatov, ako je karbamazepín.

Ak ste boli nedávno očkovaný alebo plánujete podstúpiť očkovanie, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ vyššie).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Liečba Rhapsidom sa neodporúča počas tehotenstva alebo u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú účinnú antikoncepciu (kontrola počatia). Je to preto, že štúdie na zvieratách ukázali, že Rhapsido môže poškodiť nenarodené dieťa.

Počas liečby Rhapsidom a po dobu jedného týždňa po jej ukončení nedojčíte, pretože nie je známe, či Rhapsido prechádza do materského mlieka.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas liečby Rhapsidom a aspoň jeden týždeň po jej ukončení používať účinnú metódu antikoncepcie (kontrola počatia). Spýtajte sa svojho lekára na účinné metódy antikoncepcie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rhapsido nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Rhapsido obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Rhapsido

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 25 mg tableta dvakrát denne, jedna ráno a jedna večer.

- Tabletu prehltnite celú a zapite ju vodou.
- Tabletu pred prehltnutím nedeľte, nedrvtte ani nežujte, pretože to môže zmeniť množstvo lieku, ktoré sa dostane do vášho tela.
- Aby ste nezabudli užiť Rhapsido, užívajte ho každý deň v rovnakom čase.
- Rhapsido sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Rhapsido a operácia

Informujte svojho lekára, ak vás nedávno operovali alebo plánujete podstúpiť operáciu. Lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Rhapsido 3 až 7 dní pred a 3 až 7 dní po akýchkoľvek plánovaných lekárskech alebo chirurgických zákrokoch.

Ak užijete viac Rhapsida ako máte

Ak užijete viac Rhapsida ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom. Ak vám lekár povie, aby ste išli okamžite do nemocnice, vezmite si so sebou balenie tabliet a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Rhapsido

Ak vynecháte dávku, užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Rhapsido

Ukončenie liečby Rhapsidom môže spôsobiť návrat príznakov CSU. Neprestaňte užívať Rhapsido, pokiaľ vám to neodporučil lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne až stredne ťažké.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Infekcie nosa a hrdla (infekcie horných dýchacích ciest)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Herpetické vírusové infekcie
- Bolesť hlavy
- Podliatiny
- Drobné červené škvrny pod kožou (petechie)
- Podliatiny pod kožou (kontúzie)
- Krvácajúce škvrny pod kožou s modrým alebo fialovým sfarbením (ekchymóza)
- Ružový alebo hnedý moč/krv v moči (hematúria)

- Nevoľnosť (nauzea)
- Bolesť brucha
- Bolesť chrbta
- Horúčka (pyrexia)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Krvácanie z nosa (epistaxa)
- Fialové alebo červenohnedé škvrny na koži (purpura)
- Plochá, jasnočervená škvrna v bielku oka (krvácanie do spojiviek)
- Krvácanie ďasien (gingiválne krvácanie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rhapsido

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistrovej fólii po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rhapsido obsahuje

- Liečivo je remibrutinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg remibrutinibu.
- Ďalšie zložky sú manitol, mikrokryštalická celulóza, kopovidón, sodná soľ kroskarmelózy, stearyl-fumarát sodný, laurylsíran sodný. Obal tablety tvorí polyvinylalkohol, makrogol 4000, mastenec, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Rhapsido a obsah balenia

Rhapsido je dodávané ako 25 mg filmom obalené tablety. Tablety sú svetložlté, okrúhle a zaoblené. Na jednej strane majú nápis „LV“ a na druhej strane logo spoločnosti. Priemer tablety je približne 7 mm.

Rhapsido sa dodáva v blistroch a je dostupný v baleniach obsahujúcich 30, 60 alebo 180 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.