

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rhapsido 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg remibrutinibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Jasnożółta, okrągła, wypukła tabletki powlekana o średnicy od 6,7 do 7,6 mm, z wytłoczonym napisem „LV” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rhapsido jest wskazany w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ang. *chronic spontaneous urticaria*, CSU) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie przeciwhistaminowe H1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Dawkowanie

Zalecana dawka remibrutinibu wynosi 25 mg doustnie, dwa razy na dobę, raz rano i raz wieczorem.

Jeśli pacjent pominie jedną lub więcej dawek remibrutinibu, należy pouczyć go, by przyjął następną dawkę według swojego stałego harmonogramu. Nie należy przyjmować dodatkowych dawek remibrutinibu, aby uzupełnić pominiętą dawkę lub dawki.

Zaleca się, aby lekarze okresowo oceniali potrzebę kontynuowania leczenia. U pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia CSU nie stwierdzono odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Przerwanie podawania

Zaleca się przerwanie podawania remibrutinibu na 3 do 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym oraz na 3 do 7 dni po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności szczególnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące stosowania remibrutinibu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania remibrutinibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rhapsido nie powinien być stosowany u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na nieznaną potencjalny wpływ na dojrzewanie odporności humoralnej (np. wytwarzanie immunoglobulin ochronnych i limfocytów B pamięci).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remibrutinibu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Remibrutinib może być przyjmowany z pokarmem lub bez. Należy poinstruować pacjentów, by połykali tabletkę w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy dzielić, rozkruszać ani ssać, aby zapewnić prawidłowe dostarczenie całej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

U pacjentów leczonych remibrutinibem występowały łagodne do umiarkowanych krwawienia skórno-słuzówkowe. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zmiany związane z siniaczeniem się, takie jak wybroczyny i stłuczenie (patrz punkt 4.8).

Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe jednocześnie z remibrutinibem mogą podlegać zwiększonemu ryzyku krwawienia. Należy rozważyć ryzyko i korzyści jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych z remibrutinibem (patrz punkt 4.5).

Należy pouczyć pacjentów, by zgłaszali się po poradę medyczną w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących istotne krwawienie. W przypadku podejrzenia istotnego krwawienia leczenie remibrutinibem należy przerwać. Po ustąpieniu krwawienia leczenie można wznowić, jeśli przewiduje się, że korzyści przewyższą ryzyko.

Zaleca się przerwanie leczenia remibrutinibem na 3 do 7 dni przed operacją chirurgiczną oraz na 3 do 7 dni po operacji chirurgicznej w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.2).

Szczepienia

Bezpieczeństwo stosowania remibrutinibu ze szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi nie było badane. Z tego względu szczepienie szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi nie jest zalecane podczas leczenia remibrutinibem (patrz punkt 4.5).

Bezpieczeństwo stosowania remibrutinibu ze szczepionkami inaktywowanymi było badane, dlatego szczepionki inaktywowane mogą być podawane podczas leczenia remibrutinibem. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki inaktywowane należy rozważyć przerwanie leczenia remibrutinibem (na okres od 1 tygodnia przed planowanym szczepieniem do 2 tygodni po szczepieniu) (patrz punkt 4.5).

Interakcje

Remibrutinib jest substratem enzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) i dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4 lub modulującymi jego aktywność (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększa ekspozycję na remibrutinib i w konsekwencji może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych remibrutinibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 zmniejsza ekspozycję na remibrutinib i w konsekwencji może zmniejszyć skuteczność remibrutinibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się częstsze monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych, gdy remibrutinib jest stosowany z substratami P-glikoproteiny (P-gp) oraz substratami białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Remibrutinib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie remibrutinibu we krwi

Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania remibrutinibu z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie rytonawiru, silnego inhibitora CYP3A4/P-gp, spowodowało 4,3-krotne zwiększenie AUC oraz 3,3-krotne zwiększenie C_{max} remibrutinibu.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie remibrutinibu we krwi

Induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania remibrutinibu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie karbamazepiny (silnego do umiarkowanego induktora CYP3A4) zmniejszyło ekspozycję na remibrutinib we krwi o 74% (C_{max}) i 78% (AUC).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może zmienić się pod wpływem remibrutinibu

Substraty/inhibitory transportu

Zaleca się częstsze monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych, gdy remibrutinib jest stosowany z P-gp i BCRP substratami o wąskim indeksie terapeutycznym, zwłaszcza, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Jednoczesne podawanie digoksyny (substratu P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym) z remibrutinibem prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia AUC oraz 2,1-krotnego zwiększenia C_{max} digoksyny. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny (substratu BCRP bez wąskiego indeksu terapeutycznego) z remibrutinibem prowadziło do 1,7-krotnego zwiększenia AUC i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} rozuwastatyny.

W badaniu interakcji lekowych podawanie remibrutinibu (w dawce 100 mg dwa razy na dobę) wpływało na farmakokinetykę midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4) powodując zwiększenie o 43% AUC midazolamu oraz zwiększenie o 27% C_{max} . Wpływ dawki klinicznej remibrutinibu (25 mg dwa razy na dobę) nie został zbadany i może być odmienny. Remibrutinibu nie należy stosować jednocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, takrolimusem, digoksyną, warfaryną, karbamazepiną).

Doustne produkty antykoncepcyjne

Nie należy spodziewać się, by jednoczesne podawanie remibrutinibu miało negatywny wpływ na skuteczność doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel (substraty CYP3A4), ponieważ ich ekspozycja nie zmniejszała się w obecności remibrutinibu podawanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę (odpowiednio 1,28- i 1,36-krotne zwiększenie C_{max} oraz 1,16- i 1,39-krotne zwiększenie AUC).

Wpływ remibrutinibu na odpowiedź immunologiczną na szczepionki

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub żywych atenuowanych u pacjentów przyjmujących remibrutinib; szczepionki te nie powinny być podawane jednocześnie z remibrutinibem (patrz punkt 4.4).

Badanie odpowiedzi immunologicznej na szczepionki u zdrowych ochotników wykazało, że szczepionki inaktywowane mogą być podawane podczas leczenia remibrutinibem. Aby zoptymalizować odpowiedź immunologiczną na szczepionki inaktywowane, należy rozważyć przerwanie leczenia remibrutinibem (od 1 tygodnia przed planowanym szczepieniem do 2 tygodni po szczepieniu).

Badanie odpowiedzi immunologicznej na szczepienie

W kontrolowanym placebo badaniu z udziałem zdrowych ochotników przyjmujących remibrutinib w dawce 100 mg dwa razy na dobę odpowiedź immunologiczna na szczepionki inaktywowane nie była istotnie zmieniona, gdy podawanie remibrutinibu przerwano na okres od 1 tygodnia przed do 2 tygodni po szczepieniu. Jednak jednoczesne leczenie remibrutinibem wiązało się ze zmniejszeniem o 60% liczby osób z odpowiedzią na szczepionkę polisacharydową PPV23 niezależną od limfocytów T, 21% zmniejszeniem odpowiedzi IgG na szczepionkę KLH (ang. *keyhole limpet haemocyanin*, neoantygen hemocyjaniny) (neoantygen zależny od limfocytów T), porównywalnymi odsetkami odpowiedzi (zmniejszenie o 1 do 14%) dla 3 z 4 antygenów w szczepionce przeciwko grypie (zależnej od limfocytów T) oraz 27% zmniejszeniem dla 1 z 4 antygenów grypy.

Wpływ remibrutinibu na leki przeciwzakrzepowe

Brak dostępnych danych dotyczących jednoczesnego podawania remibrutinibu z lekami przeciwzakrzepowymi. Należy koniecznie wziąć pod uwagę zagrożenia i korzyści związane z jednoczesnym podawaniem leków przeciwzakrzepowych z remibrutinibem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym aktywne seksualnie muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (metody, które skutkują odsetkiem zajścia w ciążę mniejszym niż 1%) w trakcie leczenia remibrutinibem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że badania na zwierzętach wykazały, iż remibrutinib jest szkodliwy dla rozwijającego się płodu (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania remibrutinibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Rhapsido nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy remibrutinib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia remibrutinibem i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu remibrutinibu na płodność ludzi. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność u samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rhapsido nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%), takie jak zapalenia nosogardzieli (6,6%) i grypa (2,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego definiowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane*

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹	Bardzo często
	Zakażenia wirusem opryszczki ²	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne	Często
	Małe punktowe wybroczyny	Często
	Stłuczenie ³	Często
	Wybroczyny	Często
	Plamica	Niezbyt często
	Krwawienie	Często
	Krwiomocz	Często
	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Krwawienie spojówkowe	Niezbyt często
	Krwawienie z dziąseł	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Ból brzucha	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
<p>* 24-tygodniowe, kontrolowane placebo badania III fazy nad CSU.</p> <p>¹ Zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują preferowane terminy: zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie zatok, grypa H1N1, grypa, zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, bakteryjne zapalenie migdałków, bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p>² Zakażenia wirusem opryszczki obejmują preferowane terminy: opryszczka zwykła, półpasiec, opryszczka jamy ustnej</p> <p>³ Stłuczenie obejmuje preferowane terminy: stłuczenie, zwiększona skłonność do powstawania wylewów podskórnych, krwiak</p>		

Profil bezpieczeństwa remibrutinibu u pacjentów leczonych przez okres do 52 tygodni w badaniach REMIX-1 i REMIX-2 pozostał spójny z działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w Tabeli 1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia krwawienia skórno-słuzówkowego

W 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w zestawie danych zbiorczych (badania III fazy REMIX-1 i REMIX-2) zdarzenia krwawienia skórno-słuzówkowego (wymienione w Tabeli 1 w rubryce „Zaburzenia naczyniowe”) wystąpiły u 7,8% pacjentów leczonych remibrutinibem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zdarzenia związane z powstawaniem wylewów podskórnych: małe punktowe wybroczyny (3,8%) i stłuczenia (2,3%). Ogółem, u pacjentów leczonych remibrutinibem 92,0% tych zdarzeń miało nasilenie łagodne, a 8,0% miało nasilenie umiarkowane. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 25 dni, a mediana czasu trwania wyniosła 22 dni. Wszystkie przypadki ustąpiły samoistnie bez dodatkowego leczenia. Nie obserwowano związku pomiędzy krwawieniem skórno-słuzówkowym a małą liczbą płytek krwi. Jednoczesne podawanie remibrutinibu z lekami przeciwzakrzepowymi nie było dozwolone w badaniach klinicznych, ale jednoczesne podawanie produktów przeciwplatek (kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg/dobę) lub kłopidogrelu (≤ 75 mg/dobę)) było dozwolone (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wśród pacjentów leczonych remibrutinibem u 0,5% wystąpiły zdarzenia krwawienia skórno-słuzówkowego, które doprowadziły do zakończenia leczenia remibrutinibem, a u 1,0% były przyczyną przerwania leczenia remibrutinibem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono dowodów na występowanie zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę po zastosowaniu remibrutinibu w dawkach do 600 mg na dobę w badaniach klinicznych I fazy. Nie ustalono przedmiotowych i podmiotowych objawów przedawkowania i nie istnieje swoiste leczenie w sytuacji przedawkowania remibrutinibu.

W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zastosować środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA60

Mechanizm działania

Remibrutinib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK), tworzącym wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do trwałej dezaktywacji BTK. Efekt terapeutyczny remibrutinibu w CSU uzyskuje się przez zahamowanie degranulacji mastocytów i bazofilów, w tym uwalniania histaminy i innych mediatorów prozapalnych zależnych od patogennej IgE lub IgG skierowanych przeciwko FcεRI lub IgE.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Wpływ remibrutinibu na wydłużenie odstępu QTc przewidywano na podstawie analizy zależności stężenia od QTc. Górna granica 90% przedziału ufności dla przewidywanej średniej zmiany w QTcF wyniosła poniżej 10 msec przy spodziewanym C_{max} po ekspozycji supratherapeutycznej. Z tego względu nie należy spodziewać się klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTcF po zastosowaniu terapeutycznych dawek remibrutinibu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania remibrutinibu oceniano w dwóch identycznych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (REMIX-1 i REMIX-2) z udziałem dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną CSU pomimo leczenia lekami przeciwhistaminowymi H1 drugiej generacji.

W badaniach REMIX-1 i REMIX-2 pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej odpowiednio remibrutinib w dawce 25 mg lub placebo, dwa razy na dobę, doustnie przez 24 tygodnie w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, po czym kontynuowali udział w 28-tygodniowym otwartym okresie leczenia, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali remibrutinib w dawce 25 mg dwa razy na dobę.

Do badań REMIX-1 i REMIX-2 włączono ogółem 925 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem CSU, która nie była odpowiednio kontrolowana pomimo leczenia standardową dawką leku przeciwhistaminowego H1 drugiej generacji, co definiowano jako obecność świądu i bąbli pokrzywkowych przez ≥ 6 kolejnych tygodni. Wszyscy pacjenci musieli uzyskać tygodniowy wynik ≥ 16 (zakres: 0 do 42) w skali aktywności pokrzywki (ang. *urticaria activity score*, UAS7), tygodniowy wynik ≥ 6 (zakres 0 do 21) w skali nasilenia świądu (ang. *itch severity score*, ISS7) oraz tygodniowy wynik ≥ 6 (zakres: 0 do 21) w skali nasilenia bąbli pokrzywkowych (ang. *hives severity score*, HSS7) przez 7 dni poprzedzających randomizację. Oprócz tego, że wszyscy pacjenci otrzymywali stabilną dawkę leku przeciwhistaminowego H1 drugiej generacji (leczenie podstawowe), pacjenci mogli stosować inny lek przeciwhistaminowy H1 drugiej generacji w razie potrzeby (terapia ratunkowa) w dawkach stanowiących maksymalnie 4-krotność dawki standardowej. Pacjentów wykluczano z udziału w tych badaniach, jeśli występowało u nich dowody klinicznie istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego, znaczne ryzyko krwawienia, zaburzenia krzepnięcia, trwające przewlekłe lub nawracające zakażenie, przewlekła lub ostra choroba wątroby z dowodami świadczącymi o toczącym się zapaleniu wątroby typu C lub B, choroba nerek w wywiadzie, krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie lub nowotwór złośliwy w okresie ostatnich 5 lat.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone pomiędzy wszystkimi grupami. W badaniach REMIX-1 i REMIX-2 mediana wieku wyniosła odpowiednio 45 lat (zakres: 18-79 lat) oraz 41 lat (zakres: 18-81 lat), przy czym odpowiednio 9,6% i 7,7% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a kobiety stanowiły odpowiednio 68,3% i 65,3% pacjentów. Średni wynik UAS7 wyniósł odpowiednio 30,28 i 29,99, średni wynik ISS7 wyniósł 14,59 i 14,15, a średni wynik HSS7 wyniósł odpowiednio 15,69 i 15,84. W punkcie początkowym odpowiednio u 63,4% i 59,1% pacjentów występowała choroba o nasileniu ciężkim (UAS7 ≥ 28), a odpowiednio u 35,1% i 38,7% choroba miała nasilenie umiarkowane (UAS7 >16 i <28). W badaniach REMIX-1 i REMIX-2 odpowiednio u 51,7% i 46,6% pacjentów wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy. Odpowiednio 68,1% i 69,2% pacjentów w badaniach REMIX-1 i REMIX-2 wcześniej nie stosowało leków biologicznych anti-IgE. Najczęstszym wcześniej stosowanym lekiem biologicznym anti-IgE był omalizumab (odpowiednio 19,5% i 19,0% w badaniach REMIX-1 i REMIX-2).

Średni czas trwania CSU zgłaszany w chwili włączenia we wszystkich grupach terapeutycznych wyniósł 6,6 i 5,2 roku odpowiednio w badaniach REMIX-1 i REMIX-2, przy czym u 39,4% i 29,5% pacjentów czas trwania CSU wyniósł >5 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach rejestracyjnych była:

- bezwzględna zmiana w UAS7 po 12 tygodniach względem pomiaru początkowego.

Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniach rejestracyjnych były:

- bezwzględna zmiana w ISS7 i HSS7 po 12 tygodniach względem pomiaru początkowego
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę nad chorobą (UAS7 ≤ 6) po 2 i 12 tygodniach
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowity brak świądu i bąbli pokrzywkowych (UAS7 = 0) po 12 tygodniach

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) = 0-1 (tak/nie) po 12 tygodniach
- liczba tygodni z utrzymującą się kontrolą nad aktywnością choroby (UAS7 ≤6) do tygodnia 12.
- liczba tygodni bez obrzęku naczynioruchowego (tygodniowy wynik aktywności obrzęku naczynioruchowego [ang. angioedema activity score, AAS7] = 0) do tygodnia 12.

Odpowiedź kliniczna

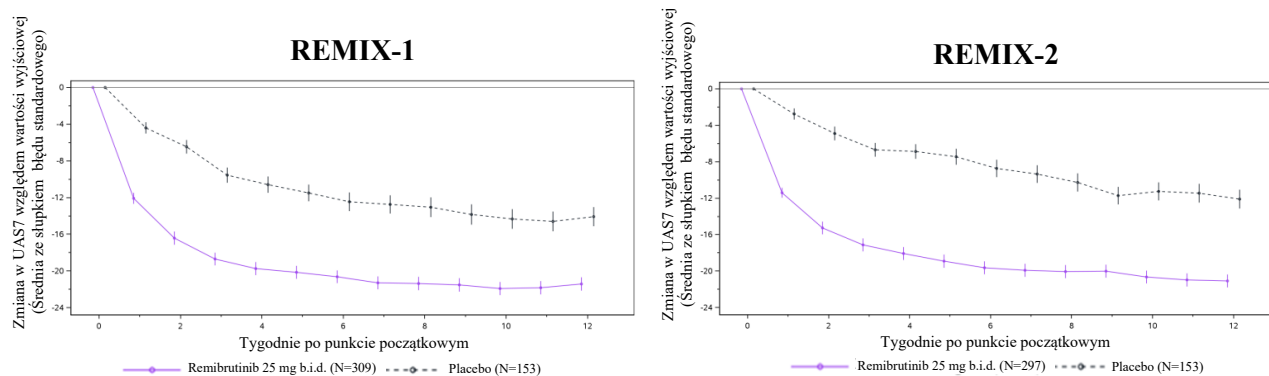
Zarówno w badaniu REMIX-1, jak i REMIX-2 pierwszorzędowy i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte i wykazywały statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę w odniesieniu do objawów świądu i pokrzywki u pacjentów leczonych remibrutinibem w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2 i Rycinie 1.

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach REMIX-1 i REMIX-2 po 12 tygodniach^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Zmiana w UAS7 po 12 tygodniach względem wartości początkowej				
Średnia LS (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Różnica w średniej LS (SE) CFB w por. z placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95% CI dla różnicy	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Zmiana w ISS7 po 12 tygodniach względem wartości początkowej				
Średnia LS (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Różnica w średniej LS (SE) CFB w por. z placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95% CI dla różnicy	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Zmiana w HSS7 po 12 tygodniach względem wartości początkowej				
Średnia LS (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Różnica w średniej LS (SE) CFB w por. z placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95% CI dla różnicy	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 po 2 tygodniach				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Różnica w por. z placebo	30,20		24,55	
(95% CI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 po 12 tygodniach				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Różnica w por. z placebo	25,44		27,61	
(95% CI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Odsetek pacjentów z UAS7 = 0 po 12 tygodniach				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Różnica w por. z placebo	20,55		21,60	
(95% CI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
Wartość p	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią DLQI = 0-1 po 12 tygodniach				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Różnica w por. z placebo	17,65		18,21	
(95% CI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Skumulowana liczba tygodni z UAS7 ≤6 pomiędzy wartością początkową a tygodniem 12.				
Średnia LS (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Stosunek częstości	2,69		3,26	
(95% CI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Skumulowana liczba tygodni z AAS7 = 0 pomiędzy wartością początkową a tygodniem 12.				
Średnia LS (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Stosunek częstości	1,25		1,32	
(95% CI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
Wartość p	<0,001		<0,001	
Średnia LS: średnia najmniejszych kwadratów, SE błąd standardowy, CFB: zmiana od wartości początkowej, CI: przedział ufności, wartość p: wartość p w teście jednostronnym, UAS7: skala aktywności pokrzywki przez 7 dni, wynik ISS7: wynik w skali nasilenia świądu przez 7 dni, HSS7: wynik w skali nasilenia bąbli pokrzywkowych przez 7 dni, DLQI: wskaźnik jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych, AAS7: tygodniowy wynik aktywności obrzęku naczynioruchowego.				
^a Wszystkie punkty końcowe z nominalną wartością p w teście jednostronnym p<0,001				
^b Jeden punkt końcowy z tygodnia 2. (wszystkie inne punkty końcowe pochodzą z tygodnia 12.)				

Rycina 1 Średnia zmiana UAS7 względem wartości wyjściowej do tygodnia 12. w badaniach REMIX-1 i REMIX-2 (obserwowane dane)



b.i.d. = dwa razy na dobę

Analizy podgrup wykazały spójne korzyści z leczenia remibrutinibem względem placebo we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach wyłonionych ze względu na wcześniejszą ekspozycję na leki biologiczne anty-IgE i stężenie całkowitej IgE.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rhapsido w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w CSU (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Remibrutinib jest szybko wchłaniany i osiąga C_{max} we krwi po około 1 godzinie od podania dawki we wszystkich badanych dawkach (0,5 mg do 600 mg). Wchłanianie uważa się przeważnie za pełne (86,9%). Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 33,8%.

Wpływ pokarmu

AUC remibrutinibu zwiększyło się o 33%, a C_{max} zmniejszyło się o 5% odpowiednio po spożyciu bogatotłuszczowego posiłku w porównaniu ze stanem na czczo po podaniu remibrutinibu. Remibrutinib może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Remibrutinib jest łatwo dystrybuowany do komórek krwi, a stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,813. Wiązanie z białkami osocza wynosi 95,4% przy braku zależności od stężenia. Zbiorcze dane z analizy farmakokinetyki populacyjnej (PopPK) wskazują, że objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 58 litrów (kompartament centralny) i 1 180 litrów (kompartament obwodowy).

Metabolizm

Remibrutinib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, co prowadzi do powstania 18 nieaktywnych metabolitów, z których wszystkie są obecne w małych stężeniach w krążeniu. Remibrutinib był związkiem występującym w największej ilości we krwi (16,7%).

Badania in vitro

Metabolizm CYP w warunkach *in vitro* zachodzi głównie przy udziale CYP3A4. Dane z badań *in vitro* wykazały, że remibrutinib jest substratem P-gp.

Eliminacja

Średni okres półtrwania eliminacji remibrutinibu waha się od 1 do 2 godzin w stanie stacjonarnym. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym (CL_{ss}/F), określony w analizie PopPK, wynosi 160 litrów/h. Po podaniu dożylnym 100 mg [^{14}C]-remibrutinibu, wydalanie radioaktywności (remibrutinibu i metabolitów) wyniosło około 72,9% podanej dawki w kale i 27,1% w moczu. Wydalanie przez nerki remibrutinibu w postaci niezmienionej po podaniu doustnym wyniosło poniżej 1% dawki.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka remibrutinibu w stanie stacjonarnym jest w przybliżeniu liniowa w zakresie całkowitej dawki dobowej od 10 do 200 mg.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Na podstawie klinicznych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD) oszacowano, że wysycenie BTK $\geq 96\%$ we krwi utrzymywało się w ciągu całego dnia podczas stosowania remibrutinibu w dawce 25 mg dwa razy na dobę.

Szczególne populacje

Analiza PopPK wykazała brak klinicznie istotnego wpływu wieku (18 do 80 lat), płci (63,5% kobiet i 36,5% mężczyzn), rasy/grupy etnicznej (59,3% pochodzenie inne niż azjatyckie, 8,8% pochodzenie z Chin kontynentalnych, 12,2% pochodzenie japońskie i 19,7% inne pochodzenie azjatyckie) i masy ciała (39 do 162 kg; średnia 74,8 kg) na farmakokinetykę remibrutinibu.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę remibrutinibu nie był oceniany w badaniu klinicznym specjalnie poświęconym temu zagadnieniu. W analizie PopPK nie obserwowano klinicznie znaczącego związku pomiędzy wynikami badania czynności nerek a farmakokinetyką remibrutinibu. W analizie PopPK uwzględniono odpowiednio 19,3%, 2,2% i 0,1% uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

C_{max} i AUC remibrutinibu w stanie stacjonarnym zwiększyły się odpowiednio 1,85-krotnie i 2,15-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A w skali Childa-Pugha), 1,65-krotnie i 2,07-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B w skali Childa-Pugha) oraz 1,99-krotnie i 3,12-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby po doustnym podaniu dawki 25 mg remibrutinibu dwa razy na dobę. Nie odnotowano zmiany w wiązaniu remibrutinibu z białkami u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki remibrutinibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Remibrutinib hamował pierwotne odpowiedzi immunologiczne w badaniach farmakologicznych na gryzoniach oraz zwiększał czas krwawienia z ogona u szczurów w oznaczeniach hemostazy. Te obserwacje, poczynione odpowiednio przy farmakologicznie i klinicznie istotnych narażeniach, uznano za powiązane z działaniem remibrutinibu na specyficzne funkcje limfocytów B i płytek krwi. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz fototoksyczności nie ujawniły dalszego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu (ang. *embryo-foetal development*, EFD) prowadzonych na ciężarnych samicach królika, zwiększone występowanie zewnętrznych wad wrodzonych płodu (otwarte/zmętniałe oczy, małe szczęki, nadmierne zginanie przednich kończyn) i toksycznych działań na matkę (przejściowo zmniejszone spożycie pokarmu i niepożądane kliniczne objawy przedmiotowe) wystąpiło przy dawce około 141 razy wyższej od maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę z marginesem bezpieczeństwa ustalonym w oparciu o największą dawkę, po której nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) stanowiącym dawkę 23 razy wyższą od dawki MRHD, która wynosi 25 mg dwa razy na dobę w oparciu o AUC. Uznano, że jest mało prawdopodobne, by obserwacje dotyczące płodów były wtórne do toksycznych działań na matkę. Nie obserwowano wpływu na EFD u szczurów, przy marginesie bezpieczeństwa ustalonym w oparciu o NOAEL stanowiącym 126-krotność w odniesieniu do AUC w stanie stacjonarnym w porównaniu z narażeniem u ludzi po podaniu MRHD.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego (ang. *pre- and postnatal development*, PPND) prowadzonym na szczurach remibrutinib wywoływał działania niepożądane u matek (stan agonalny i kliniczne objawy toksyczności, nieco zwiększona długość ciąży) i u potomstwa aż do 1. dnia laktacji (nieznacznie większa średnia liczba martwych urodzeń, zgonów lub utraconych młodych i mniejsza wielkość miotu), przy marginesie bezpieczeństwa w oparciu o NOAEL dla matek i potomstwa stanowiącym dawkę około 67 razy wyższą od MRHD wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę na podstawie AUC. Nie odnotowano działań niepożądanych u ocalałego potomstwa rozwijającego się do wieku dorosłego.

W badaniu płodności prowadzonym na szczurach remibrutinib nie miał wpływu na płodność samic lub samców szczura aż do maksymalnych osiągniętych ekspozycji, które były 79 i 15 razy większe niż MRHD wynosząca 25 mg dwa razy na dobę w oparciu o AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 4000
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Rhapsido jest dostępny w blistrach z PA/alu/PVC/alu (poliamidu/aluminium/polichloru winylu/aluminium) z warstwą z folii aluminiowej, w opakowaniach zawierających 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2024/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23 kwietnia 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.