

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rhapsido 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg remibrutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleankeltainen, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverruksena ”LV” ja toisella puolella kaiverruksena yhtiön logo. Tabletin halkaisija on 6,7–7,6 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rhapsido on tarkoitettu kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuispotilaille, joiden vaste H1-antihistamiinihoitoon on riittämätön.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain kroonisen spontaanin urtikarian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suosittelun remibrutinibiannos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa (kerran aamuisin ja kerran iltaisin) suun kautta.

Jos potilas unohtaa yhden tai useamman remibrutinibiannoksen, häntä neuvotaan ottamaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Unohtuneen remibrutinibiannoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa ylimääräistä annosta.

Lääkkeen määrääjiä kehoitetaan arvioimaan hoidon jatkamisen tarve uudelleen säännöllisesti. Hoidon lopettamista tulisi harkita potilailla, jotka eivät ole saaneet vastetta 24 viikon jälkeen CSU:n (kroonisen spontaanin urtikarian) hoidossa.

#### Hoidon keskeyttäminen

Kirurgisen toimenpiteen yhteydessä on suositeltavaa tauottaa remibrutinibihoito 3–7 vuorokaudeksi ennen toimenpidettä ja 3–7 vuorokaudeksi sen jälkeen toimenpidetyypistä ja verenvuotoriskistä riippuen (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

### Erityisryhmät

#### *Läkkäät*

Läkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla ei tarvita spesifisiä annosmuutoksia (ks. kohta 5.2). Remibrutinibin käytöstä  $> 65$ -vuotiailla potilailla on niukasti tietoa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan annosta ei tarvitse muuttaa. Remibrutinibin käyttöä ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Rhapsido-valmistetta ei pidä käyttää imeväisillä eikä alle 6-vuotiailla lapsilla, koska mahdollista vaikutusta humoraalisen immunitetin kypsymiseen (esim. suojaavien immunoglobuliinien ja muisti-B-solujen muodostukseen) ei tunneta.

Remibrutinibin turvallisuutta ja tehoa 6–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Remibrutinibi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Potilasta on neuvottava nielemään tabletti kokonaisena veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella. Näin varmistetaan, että potilas saa koko annoksen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Verenvuotoriski

Remibrutinibihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt lieviä ja keskivaikeita ihon ja limakalvojen verenvuototapahtumia. Yleisimmin ilmoitetut tapahtumat liittyivät verenpurkaumiin, kuten petekiat ja kontuusio (ks. kohta 4.8).

Verenvuotoriski voi olla suurentunut, jos potilas saa remibrutinibin kanssa samanaikaisesti antitromboottista lääkeainetta. Antitromboottisten lääkeaineiden ja remibrutinibin samanaikaisen käytön riskit ja hyödyt on otettava huomioon (ks. kohta 4.5).

Potilaita on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos merkittävään verenvuotoon viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee. Jos merkittävää verenvuotoa epäillään, remibrutinibihoito on tauotettava. Verenvuodon korjaututtua hoito voidaan aloittaa uudelleen, jos odotettavissa oleva hyöty on riskiä suurempi.

Kirurgisen toimenpiteen yhteydessä on suositeltavaa tauottaa remibrutinibihoito 3–7 vuorokaudeksi ennen toimenpidettä ja 3–7 vuorokaudeksi sen jälkeen toimenpidetyypistä ja verenvuotoriskistä riippuen (ks. kohta 4.2).

## Rokotukset

Remibrutinibin turvallisuutta elävillä tai elävillä heikennetyillä rokotteilla toteutettavien rokotusten yhteydessä ei ole tutkittu. Rokotusta elävällä tai elävällä heikennetyllä rokotteella ei siksi suositella remibrutinibihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Remibrutinibin turvallisuutta ei-elävillä rokotteilla toteutettavien rokotusten yhteydessä on tutkittu, joten ei-eläviä rokotteita voidaan antaa remibrutinibihoidon aikana. Ei-elävillä rokotteilla saatavan immuunivasteen optimoimiseksi on harkittava remibrutinibihoidon tauottamista (jolloin hoito tauotetaan viikkoa ennen suunniteltua rokotusajankohtaa ja taukoa jatketaan siihen asti, kun rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa) (ks. kohta 4.5).

## Yhteisvaikutukset

Remibrutinibi on sytokromi P450 -entsyymien 3A4 (CYP3A4) substraatti, joten yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, jos samanaikaisesti käytetään toista lääkevalmistetta, joka metaboloituu CYP3A4:n välityksellä tai moduloi sen toimintaa (ks. kohta 4.5).

Vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö suurentaa remibrutinibialtistusta ja voi siten suurentaa remibrutinibin haittavaikutusten riskiä. Remibrutinibin samanaikaista käyttöä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Kohtalaisten tai vahvojen CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö pienentää remibrutinibialtistusta ja voi siten heikentää remibrutinibin tehoa. Remibrutinibin samanaikaista käyttöä kohtalaisten ja vahvojen CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Potilasta on suositeltavaa seurata tiheästi mahdollisten haittavaikutusten varalta, jos remibrutinibia käytetään samanaikaisesti sellaisen P-glykoproteiinin (P-gp) substraatin tai rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatin kanssa, jonka terapeuttinen leveys on pieni (ks. kohta 4.5).

## Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Remibrutinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä.

### Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa remibrutinibipitoisuuksia veressä

#### CYP3A4:n estäjät

Remibrutinibin samanaikaista käyttöä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä. Ritonaviirin (vahva CYP3A4:n/P-gp:n estäjä) samanaikaisen annon yhteydessä remibrutinibin AUC-arvo suureni 4,3-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 3,3-kertaiseksi.

### Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää remibrutinibipitoisuuksia veressä

#### CYP3A4:n induktorit

Remibrutinibin samanaikaista käyttöä vahvojen tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä. Karbamatsapiiniin (vahva/kohtalainen CYP3A4:n induktori) samanaikaisen annon yhteydessä remibrutinibialtistus veressä pieneni 74 % ( $C_{max}$ ) ja 78 % (AUC).

## Vaikuttavat aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa remibrutinibi saattaa vaikuttaa

### Kuljettajaproteiinien substraattit/estäjät

Potilasta on suositeltavaa seurata tiheästi mahdollisten haittavaikutusten varalta, jos remibrutinibia käytetään samanaikaisesti sellaisten P-gp:n ja BCRP:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on pieni, erityisesti jos pienikin pitoisuuden muutos voi johtaa haittavaikutuksiin. Digoksiinin (P-gp:n substraatti, jonka terapeuttinen leveys on pieni) ja remibrutinibin samanaikaisen annon yhteydessä digoksiinin AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 2,1-kertaiseksi. Rosuvastatiinin (BCRP:n substraatti, jonka terapeuttinen leveys ei ole pieni) ja remibrutinibin samanaikaisen annon yhteydessä rosuvastatiinin AUC-arvo suureni 1,7-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo 1,6-kertaiseksi.

Yhteisvaikutustutkimuksessa remibrutinibin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) anto vaikutti midatsolaamin (herkkä CYP3A4:n substraatti) farmakokinetiikkaan siten, että midatsolaamin AUC-arvo suureni 43 % ja  $C_{max}$ -arvo 27 %. Remibrutinibin kliinisen annoksen (25 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta ei ole tutkittu, ja se voi olla erilainen. Remibrutinibia ei tule käyttää samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. siklosporiini, takrolimuusi, digoksiini, varfariini, karbamatsepiini).

### Ehkäisytabletit

Remibrutinibin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti heikennä etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä (CYP3A4:n substraatteja) sisältävien ehkäisytablettien tehoa, sillä altistus ei pienentynyt, kun samanaikaisesti annettiin 100 mg remibrutinibia kahdesti vuorokaudessa (etinyyliestradiolin  $C_{max}$  suureni 1,28-kertaiseksi ja AUC 1,16-kertaiseksi ja levonorgestreelin  $C_{max}$  suureni 1,36-kertaiseksi ja AUC 1,39-kertaiseksi).

## Remibrutinibin vaikutus rokotteilla saatavaan immuunivasteeseen

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden vaikutuksista remibrutinibia käyttävillä potilailla ei ole saatavilla tietoja. Tällaisia rokotteita ei pidä antaa remibrutinibihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn, rokotuksella saatavaa immuunivastetta koskeneen tutkimuksen perusteella ei-eläviä rokotteita voidaan antaa remibrutinibihoidon aikana. Ei-elävillä rokotteilla saatavan immuunivasteen optimoimiseksi on harkittava remibrutinibihoidon tauottamista (jolloin hoito tauotetaan viikkoa ennen suunniteltua rokotusajankohtaa ja taukoa jatketaan siihen asti, kun rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa).

### Rokotuksella saatavaa immuunivastetta koskenut tutkimus

Kun terveet vapaaehtoiset saivat lumekontrolloidussa tutkimuksessa remibrutinibia annostuksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa, ei-elävillä rokotteilla saatava immuunivaste ei heikentynyt merkittävästi, kun remibrutinibin anto tauotettiin viikkoa ennen rokotuksen antoa ja taukoa jatkettiin siihen asti, kun rokotuksesta oli kulunut 2 viikkoa. Sen sijaan samanaikaisen remibrutinibihoidon yhteydessä T-soluista riippumattomalle PPV23-polysakkaridirokotteelle vasteen saaneiden määrä oli 60 % pienempi, *Megathura crenulata* -kotilon hemosyaniinia (KLH) sisältävällä rokotteella (T-soluista riippuvainen neoantigeeni) saatu IgG-vaste oli 21 % pienempi ja influenssarokotteella (T-soluista riippuvainen) saatu vasteprosentti oli kolmen antigeenin osalta samaa luokkaa (1–14 % pienempi) ja yhden antigeenin osalta 27 % pienempi, kun rokotteessa oli 4 influenssa-antigeeniä.

## Remibrutinibin vaikutus antitromboottisiin lääkeaineisiin

Remibrutinibin ja antikoagulanttien samanaikaisesta käytöstä ei ole saatavilla tietoja. Antitromboottisten lääkeaineiden ja remibrutinibin samanaikaisen käytön riskit ja hyödyt on punnittava (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Seksuaalisesti aktiivisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (ehkäisymenetelmää, johon liittyvä raskausprosentti on alle 1 %) remibrutinibihoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu remibrutinibin aiheuttavan haittaa kehittyvälle sikiölle (ks. kohta 5.3).

### Raskaus

Remibrutinibin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rhapsido-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö remibrutinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava remibrutinibihoidon ajaksi ja 1 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Remibrutinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Uros- ja naarasrotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rhapsido-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus ovat ylähengitystieinfektiot (14,7 %), kuten nenänielutulehdus (6,6 %) ja influenssa (2,5 %).

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Haittavaikutusten yleisyydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1 Haittavaikutukset\***

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot <sup>1</sup>	Hyvin yleinen
	Herpesvirusinfektiot <sup>2</sup>	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Verisuonisto	Verenpurkaumat	Yleinen
	Petekiat	Yleinen
Verisuonisto	Kontuusio <sup>3</sup>	Yleinen
	Ekkymoosi	Yleinen
	Purppura	Melko harvinainen
	Verenvuoto	Yleinen
	Hematuria	Yleinen
	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Sidekalvon verenvuoto	Melko harvinainen
	Ienverenvuoto	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Pahoinvointi	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
* Kroonista spontaania urtikariaa koskeneet 24 viikkoa kestäneet lumekontrolloidut vaiheen III tutkimukset.		
<sup>1</sup> Ylähengitystieinfektiot sisältävät seuraavat haittavaikutustermit: ylähengitystieinfektio, akuutti sivuontelotulehdus, krooninen sivuontelotulehdus, H1N1-influenssa, influenssa, kurkunpääntulehdus, nenänielutulehdus, nielutulehdus, streptokokin aiheuttama nielutulehdus, faryngotonsilliitti, nuha, sivuontelotulehdus, tonsilliitti, bakteeriperäinen tonsilliitti, bakteeriperäinen ylähengitystieinfektio, virusperäinen ylähengitystieinfektio.		
<sup>2</sup> Herpesvirusinfektiot sisältävät seuraavat haittavaikutustermit: herpes simplex, vyöruusu, huuliherpes.		
<sup>3</sup> Kontuusio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: kontuusio, mustelma-alttius, hematooma.		

Remibrutinibin turvallisuusprofiili REMIX-1- ja REMIX-2-tutkimuksissa hoitoa enintään 52 viikon ajan saaneilla potilailla vastasi taulukossa 1 lueteltuja haittavaikutuksia.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Ihon ja limakalvojen verenvuototapahtumat

Ihon ja limakalvojen verenvuototapahtumia (luokiteltu taulukossa 1 luokkaan ”Verisuonisto”) todettiin yhdistetyn aineiston (vaiheen III REMIX-1- ja REMIX-2-tutkimukset) 24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa hoitovaiheessa 7,8 %:lla remibrutinibihoitoa saaneista potilaista. Yleisimmin ilmoitetut tapahtumat liittyivät verenpurkaumiin, kuten petekiat (3,8 %) ja kontuusio (2,3 %). Remibrutinibihoitoa saaneilla potilailla näistä tapahtumista 92,0 % oli lieviä ja 8,0 % oli keskivaikeita. Tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 25 vrk ja keston mediaani oli 22 vrk. Kaikki tapaukset paranivat itsestään ilman lisähoitoa. Ihon ja limakalvojen verenvuototapahtumien ja matalien verihiutalearvojen välillä ei havaittu yhteyttä. Kliinisissä tutkimuksissa remibrutinibin samanaikainen käyttö antikoagulanttien kanssa ei ollut sallittua, mutta samanaikainen käyttö oli sallittua trombosyyttiaggregaation estäjien (asetyyylisalisyylihappo ≤ 100 mg/vrk tai klopidogreeli ≤ 75 mg/vrk) kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Remibrutinibihoitoa saaneista potilaista 0,5 %:lla esiintyi remibrutinibihoidon lopettamiseen johtanut ja 1,0 %:lla remibrutinibihoidon tauottamiseen johtanut ihon ja limakalvojen verenvuototapahtuma (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa ei todettu näyttöä annosta rajoittavista haittatapahtumista, kun remibrutinibia annettiin enintään 600 mg vuorokaudessa. Remibrutinibiyliannostuksen oireet ja merkit eivät ole tiedossa, eikä remibrutinibiyliannostukseen ole spesifistä hoitoa.

Yliannostustapauksessa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti ja tukitoimiin ryhdytään tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA60

#### Vaikutusmekanismi

Remibrutinibi on selektiivinen Brutonin tyrosiinkinaasin (BTK) estäjä. Se muodostaa kovalenttisen sidoksen kysteiniinitalteen kanssa BTK:n aktivaatiokohdassa, mikä johtaa BTK:n pysyvään inaktivaatioon. Remibrutinibin hoitovaikutus kroonisessa spontaanissa urtikariassa perustuu siihen, että se estää syöttösolujen ja basofiilien degranulaatiota ja histamiinin ja muiden tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista, joka tapahtuu FcεR1-reseptoriin tai IgE-immunoglobuliiniin kohdistuvan patogeenisen IgE:n tai IgG:n välityksellä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### Sydämen elektrofysiologia

Remibrutinibin vaikutuksia QTc-ajan pitenemiseen ennustettiin pitoisuus–QTc-aika-analyysissa. QTcF-ajan ennustetun keskimuutoksen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 10 ms  $C_{max}$ -ennustearvon kohdalla, kun altistus oli hoitotasoa suurempi. Kliinisesti merkittävä QTcF-ajan piteneminen ei siis ole todennäköistä, kun remibrutinibia käytetään hoitoannoksina.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Remibrutinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa identtisessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (REMIX-1 ja REMIX-2). Tutkimusten osallistajat olivat kroonista spontaania urtikariaa sairastavia aikuispotilaita, joilla hoitotasapaino oli riittämätön toisen polven H1-antihistamiinihoidosta huolimatta.

REMIX-1- ja REMIX-2-tutkimusten potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan kaksoissokkoutetussa hoitovaiheessa joko 25 mg remibrutinibia tai lumelääkettä kahdesti vuorokaudessa suun kautta 24 viikon ajan. Sen jälkeen potilaat jatkoivat 28 viikon pituiseen avoimeen hoitovaiheeseen, jonka aikana kaikki potilaat saivat 25 mg remibrutinibia kahdesti vuorokaudessa.

REMIX-1- ja REMIX-2-tutkimuksiin otettiin yhteensä 925 aikuispotilasta, joilla oli todettu krooninen spontaani urtikaria ja joilla hoitotasapaino oli riittämätön yhdestä tavanomaisella annostuksella annetusta toisen polven H1-antihistamiinista huolimatta. Riittämättömän hoitotasapainon määritelmä oli kutina ja nokkosihottuma  $\geq 6$  peräkkäisen viikon ajan. Kaikkien potilaiden oli täytettävä seuraavat kriteerit: viikoittainen urtikaria-aktiivisuuspistemäärä (UAS7)  $\geq 16$  (asteikko 0–42), viikoittainen kutinan vaikeusastepistemäärä (ISS7)  $\geq 6$  (asteikko 0–21) ja viikoittainen nokkosihottuman vaikeusastepistemäärä (HSS7)  $\geq 6$  (asteikko 0–21) 7 vuorokauden ajalta ennen satunnaistamista. Sen lisäksi, että potilaat saivat toisen polven H1-antihistamiinia vakaalla annostuksella (peruslääkitys), heidän oli sallittua käyttää toista toisen polven H1-antihistamiinia tarvittaessa (varalääke) annoksina, jotka olivat enintään 4-kertaisia tavanomaiseen annokseen verrattuna. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli näyttöä kliinisesti merkittävästä sydän- ja verisuonitaudista, merkittävä verenvuotoriski, hyytymishäiriöitä, meneillään oleva, krooninen tai toistuva infektio, krooninen tai akuutti maksatauti ja näyttöä meneillään olevasta C- tai B-hepatiitista, anamneesissa munuaistauti, anamneesissa maha-suolikanavan verenvuoto tai anamneesissa maligniteetti viimeisten 5 vuoden aikana.

Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat kaikissa ryhmissä yleisesti ottaen samankaltaiset. REMIX-1-tutkimuksessa iän mediaani oli 45 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta) ja potilaista 9,6 % oli  $\geq 65$ -vuotiaita ja 68,3 % oli naisia; REMIX-2-tutkimuksessa iän mediaani oli 41 vuotta (vaihteluväli 18–81 vuotta) ja potilaista 7,7 % oli  $\geq 65$ -vuotiaita ja 65,3 % oli naisia. REMIX-1-tutkimuksessa UAS7-pistemäärän keskiarvo oli 30,28, ISS7-pistemäärän keskiarvo 14,59 ja HSS7-pistemäärän keskiarvo 15,69; REMIX-2-tutkimuksessa UAS7-pistemäärän keskiarvo oli 29,99, ISS7-pistemäärän keskiarvo 14,15 ja HSS7-pistemäärän keskiarvo 15,84. REMIX-1-tutkimuksen potilaista 63,4 %:lla oli lähtötilanteessa vaikea tauti (UAS7  $\geq 28$ ) ja 35,1 %:lla keskivaikea tauti (UAS7  $> 16 - < 28$ ); REMIX-2-tutkimuksessa vastaavat prosentiosuudet olivat 59,1 % ja 38,7 %. REMIX-1-tutkimuksen potilaista 51,7 %:lla ja REMIX-2-tutkimuksen potilaista 46,6 %:lla oli ollut aiemmin angioedeema. REMIX-1-tutkimuksen potilaista 68,1 % ja REMIX-2-tutkimuksen potilaista 69,2 % ei ollut saanut aiempaa biologista anti-IgE-hoitoa. Yleisin aiemmin käytetty biologinen anti-IgE-hoito oli omalizumabi (REMIX-1: 19,5 %; REMIX-2: 19,0 %).

Tutkimukseenottohetkellä kroonisen spontaanin urtikarian ilmoitetun keston keskiarvo (kaikki hoitoryhmät) oli REMIX-1-tutkimuksessa 6,6 vuotta ja REMIX-2-tutkimuksessa 5,2 vuotta, ja taudin kesto oli  $> 5$  vuotta 39,4 %:lla REMIX-1-tutkimuksen potilaista ja 29,5 %:lla REMIX-2-tutkimuksen potilaista.

Avaintutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli

- UAS7-pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla.

Avaintutkimusten toissijaiset päätetapahtumat olivat

- ISS7- ja HSS7-pistemäärien absoluuttiset muutokset lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla
- niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin hyvä hoitotasapaino (UAS7  $\leq 6$ ), viikkojen 2 ja 12 kohdalla
- niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin kutinan ja nokkosihottuman täydellinen häviäminen (UAS7 = 0), viikon 12 kohdalla
- niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin Dermatology Life Quality Index (DLQI) -pistemäärä 0–1 (kyllä/ei), viikon 12 kohdalla
- niiden viikkojen lukumäärä, joiden ajan tautiaktiivisuus pysyi hallinnassa (UAS7  $\leq 6$ ), viikkoon 12 mennessä
- niiden viikkojen lukumäärä, joiden aikana ei esiintynyt angioedeemaa (viikoittainen angioedeeman aktiivisuuspistemäärä [AAS7] = 0), viikkoon 12 mennessä.

#### Kliininen vaste

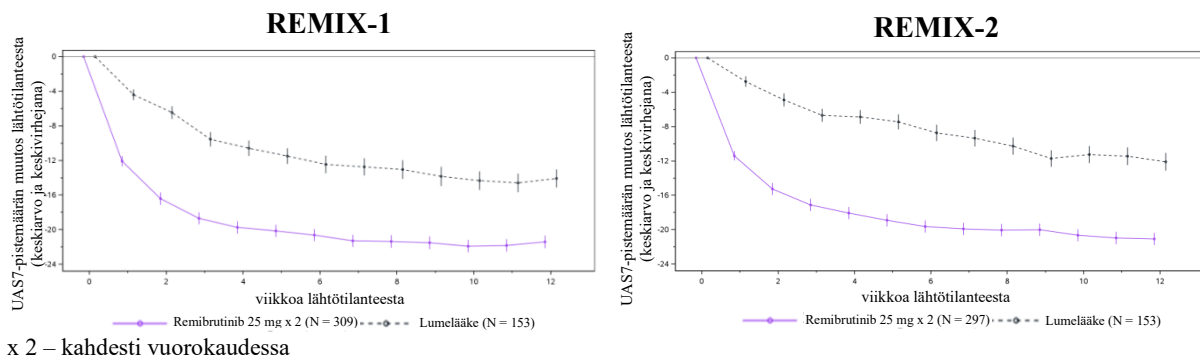
Sekä REMIX-1- että REMIX-2-tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen päätetapahtuma ja kaikki toissijaiset päätetapahtumat ja todettiin remibrutinibihoitoa saaneiden potilaiden kutinan ja nokkosihottuman oireiden lievittyneen tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkityksellisesti lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tulokset on esitetty taulukossa 2 ja kuvassa 1.

**Taulukko 2 REMIX-1- ja REMIX-2-tutkimusten tehotulokset viikon 12 kohdalla<sup>a,b</sup>**

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinibi (N = 309)	Lume (N = 153)	Remibrutinibi (N = 297)	Lume (N = 153)
<b>UAS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla</b>				
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Muutos lähtötilanteesta, ero lumeseen, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
Eron 95 %:n lv	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>ISS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla</b>				
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Muutos lähtötilanteesta, ero lumeseen, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
Eron 95 %:n lv	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>HSS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla</b>				
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Muutos lähtötilanteesta, ero lumeseen, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
Eron 95 %:n lv	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>UAS7-pistemäärän ≤ 6 saavuttaneiden potilaiden osuus viikon 2 kohdalla</b>				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Hoitoero lumeseen	30,20		24,55	
(95 %:n lv)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>UAS7-pistemäärän ≤ 6 saavuttaneiden potilaiden osuus viikon 12 kohdalla</b>				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Hoitoero lumeseen	25,44		27,61	
(95 %:n lv)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>UAS7-pistemäärän 0 saavuttaneiden potilaiden osuus viikon 12 kohdalla</b>				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Hoitoero lumeseen	20,55		21,60	
(95 %:n lv)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>DLQI = 0–1 -vasteen saavuttaneiden tutkittavien osuus viikon 12 kohdalla</b>				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Hoitoero lumeseen	17,65		18,21	
(95 %:n lv)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinibi (N = 309)	Lume (N = 153)	Remibrutinibi (N = 297)	Lume (N = 153)
<b>Niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, joina UAS7-pistemäärä oli <math>\leq 6</math>, lähtötilanteen ja viikon 12 välillä</b>				
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Lukujen suhde	2,69		3,26	
(95 %:n lv)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
<b>Niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, joina AAS7-pistemäärä oli 0, lähtötilanteen ja viikon 12 välillä</b>				
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Lukujen suhde	1,25		1,32	
(95 %:n lv)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
lv: luottamusväli; p-arvo: yksitahoinen p-arvo; UAS7: viikoittainen urtikaria-aktiivisuuspistemäärä; ISS7: viikoittainen kutinan-vaikeusastepistemäärä; HSS7: viikoittainen nokkosihottuman-vaikeusastepistemäärä; DLQI: Dermatology Life Quality Index; AAS7: viikoittainen angioedeema-aktiivisuuspistemäärä.				
<sup>a</sup> Kaikkien päätetapahtumien nimellinen yksitahoinen p-arvo < 0,001				
<sup>b</sup> Yksi päätetapahtuma viikon 2 kohdalla (kaikki muut päätetapahtumat viikon 12 kohdalla)				

**Kuva 1 UAS7-pistemäärän keskimuutos lähtötilanteesta viikolle 12 REMIX-1- ja REMIX-2-tutkimuksissa (havainnoidut tiedot)**



Alaryhmäanalyysit osoittivat, että remibrutinibihoidon hyöty lumehoitoon verrattuna oli yhdenmukainen kaikissa analysoiduissa alaryhmissä (esim. seuraaviin perustuvat: aiempi biologisen anti-IgE-hoidon käyttö ja IgE:n kokonaispitoisuus).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rhapsido-valmisteen käytöstä kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Remibrutinibi imeytyy nopeasti ja  $C_{max}$ -pitoisuus saavutetaan veressä noin 1 tunnin kuluttua annoksesta kaikilla tutkituilla annoksilla (0,5–600 mg). Imeytymisen katsotaan olevan lähes täydellistä (86,9 %). Suun kautta annetun valmisteen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 33,8 %.

### Ruoan vaikutus

Kun remibrutinibi otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, AUC-arvo suureni 33 % ja  $C_{max}$  pieneni 5 % verrattuna tilanteeseen, jossa remibrutinibi otettiin tyhjään mahaan. Remibrutinibi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Remibrutinibi jakautuu nopeasti verisoluihin. Veren ja plasman pitoisuuksien suhdeluku on 0,813. 95,4 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin yhdistettyjen tietojen perusteella vakaan tilan jakautumistilavuus oli 58 litraa (sentraalinen tila) ja 1 180 litraa (perifeerinen tila).

### Biotransformaatio

Remibrutinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä 18 inaktiiviseksi metaboliitiksi, joita esiintyy verenkierrossa vähäisissä määrin. Remibrutinibi oli veressä suurimpina määrinä esiintynyt yhdiste (16,7 %).

### In vitro -tutkimukset

*In vitro* CYP-metabolia on valtaosin CYP3A4-välitteistä. *In vitro* -tiedot osoittivat, että remibrutinibi on P-gp:n substraatti.

### Eliminaatio

Remibrutinibin vakaan tilan eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 1–2 tuntia. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella vakaan tilan näennäinen puhdistuma ( $CL_{ss}/F$ ) on keskimäärin 160 litraa/h, kun valmiste otetaan suun kautta. Kun laskimoon annettiin 100 mg [ $^{14}C$ ]-merkittyä remibrutinibia, radioaktiivisuudesta (remibrutinibista ja metaboliiteista) erittyi ulosteeseen noin 72,9 % ja virtsaan 27,1 %. Suun kautta otetusta remibrutinibiannoksesta alle 1 % erittyi munuaisteitse muuttumattomassa muodossa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Remibrutinibin vakaan tilan farmakokinetiikka on suunnilleen lineaarinen, kun kokonaisvuorokausiannos on 10–200 mg.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kliinisen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan tietoihin perustuvan arvion mukaan BTK-miehitys veressä säilyy tasolla  $\geq 96$  % koko vuorokauden ajan, kun remibrutinibia otetaan 25 mg kahdesti vuorokaudessa.

### Erityisryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä osoitettiin, että remibrutinibin farmakokinetiikkaan ei vaikuta kliinisesti olennaisesti ikä (18–80 vuotta), sukupuoli (63,5 % naisia ja 36,5 % miehiä), etninen tausta (59,3 % ei-aasialaisia, 8,8 % mannerkiinalaisia, 12,2 % japanilaisia ja 19,7 % muita aasialaisia) eikä paino (39–162 kg; keskiarvo 74,8 kg).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia remibrutinibin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu nimenomaisessa kliinisessä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä munuaisten toimintakoetulosten ja remibrutinibin farmakokinetiikan välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellistä suhdetta. Analyysin tutkittavista 19,3 %:lla oli lievä, 2,2 %:lla keskivaikea ja 0,1 %:lla vaikea munuaisten vajaatoiminta.

### Maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun remibrutinibin (25 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan  $C_{\max}$ -arvo suureni 1,85-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,15-kertaiseksi, kun tutkittavilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A),  $C_{\max}$ -arvo suureni 1,65-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,07-kertaiseksi, kun tutkittavilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja  $C_{\max}$ -arvo suureni 1,99-kertaiseksi ja AUC-arvo 3,12-kertaiseksi, kun tutkittavilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), verrattuna tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaali. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ei todettu muutosta remibrutinibin sitoutumisessa proteiineihin verrattuna tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

Remibrutinibia koskevia farmakokinetiikan tutkimuksia ei tehty alle 18-vuotiaille potilaille.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Remibrutinibi esti primäärisiä vasta-ainevasteita jyrksijöillä tehdyissä farmakologian tutkimuksissa ja pidensi rottien hännän verenvuotoaikaa hemostaasiarvioinneissa. Edellisen löydöksen katsottiin liittyvän remibrutinibin vaikutukseen tiettyihin B-solutoimintoihin ja jälkimmäisen löydöksen remibrutinibin vaikutukseen tiettyihin verihiutaletoihimintoihin. Löydökset tehtiin altistuksen ollessa farmakologisesti ja kliinisesti relevantti. Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja fototoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet muuhun erityiseen vaaraan ihmisille.

### Lisääntymistoksisuus

Tiineillä kaniineilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa todettiin sikiön ulkoisten epämuodostumien (silmien aukinaisuus/samentuma, leuan pienikokoisuus, etujalan hyperfleksio) lisääntymistä ja emoon kohdistuvaa toksisuutta (väliaikaisesti pienentynyt ruoankulutus, kliiniset merkit haitoista), kun altistus oli noin 141-kertainen ihmisen suurimpaan suositusannokseen (MRHD; 25 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattuna. NOAEL-annostasoon (annostaso, jonka yhteydessä ei todeta mitään haitallista vaikutusta) perustuva turvallisuusmarginaali oli AUC-arvon perusteella 23-kertainen MRHD-annokseen (25 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattuna. Katsottiin epätodennäköiseksi, että sikiölöydökset johtuisivat emoon kohdistuneesta toksisuudesta. Rotilla ei todettu vaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen, ja NOAEL-annostasoon perustuva turvallisuusmarginaali oli vakaan tilan AUC-arvon perusteella 126-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen MRHD-annoksella.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa remibrutinibi aiheutti haittavaikutuksia emoille (kuoleman lähestymisen merkit ja toksisuuden kliiniset merkit, hieman pidentynyt tiineyden kesto) ja jälkeläisille laktaatiopäivään 1 mennessä (hieman suurentunut kuolleena syntyneiden, kuolleiden ja puuttuvien poikasten määrän keskiarvo ja pienentynyt pentuekoon keskiarvo). NOAEL-annostasoon perustuva turvallisuusmarginaali oli emoilla ja jälkeläisillä AUC-arvon perusteella noin 67-kertainen MRHD-annokseen (25 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattuna. Eloonjääneillä jälkeläisillä ei todettu haitallisia vaikutuksia niiden kehittyessä aikuisiksi.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa remibrutinibi ei vaikuttanut naarasten eikä urosten hedelmällisyyteen enintään suurimmilla saavutettavissa olevilla altistuksilla (79 ja 15 kertaa suurempi kuin MRHD-annos [25 mg kahdesti vuorokaudessa] AUC-arvon perusteella).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mannitoli  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Kopovidoni  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumstearyylifumaraatti  
Natriumlauryylisulfaatti

#### Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 4000  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Rhapsido on pakattu PA/alu/PVC/alu (polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridi/alumiini) -läpipainopakkauksiin, joissa on alumiininen taustakalvo. Pakkauskoot ovat 30, 60 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2024/001-003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rhapsido 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
remibrutinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg remibrutinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Tabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/26/2024/001	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2024/002	60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2024/003	180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Rhapsido 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rhapsido 25 mg tabletit  
remibrutinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Rhapsido 25 mg kalvopäällysteiset tabletit remibrutinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Rhapsido on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rhapsido-valmistetta
3. Miten Rhapsido-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rhapsido-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Rhapsido on ja mihin sitä käytetään**

Rhapsido-valmisteen vaikuttava aine on remibrutinibi, joka kuuluu Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjien lääkeryhmään.

Rhapsido-valmistetta käytetään aikuisille kroonisen (pitkittyneen) spontaanin urtikarian (CSU) hoitoon, kun antihistamiinihoidon teho ei ole riittävä.

Kroonisen spontaanin urtikarian oireita voi esiintyä, jos elimistön immuunipuolustus toimii liian aktiivisesti. Tietyt immuunisolut voivat aktivoida proteiinin nimeltä Brutonin tyrosiinikinaasi (BTK). Tämä aiheuttaa nokkosihottumaa, kutinaa ja/tai turvotusta. Remibrutinibi vaikuttaa estämällä BTK:n toimintaa ja siten immuunisolujen liiallista aktivoitumista. Näin valmiste vähentää tulehdusta, jolloin kroonisen spontaanin urtikarian oireet lievittyvät ja niitä esiintyy harvemmin.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rhapsido-valmistetta**

##### **Älä ota Rhapsido-valmistetta**

- jos olet allerginen remibrutinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rhapsido-valmistetta:

- jos sinulla esiintyy tai on joskus esiintynyt poikkeavaa mustelmamuodostusta tai verenvuotoa tai jos käytät lääkkeitä, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä. Ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Rhapsido” jäljempänä.

- jos sinulle on äskettäin tehty tai sinulle aiotaan tehdä leikkaus. Lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään Rhapsido-valmisteen oton lyhytaikaisesti (3–7 vuorokaudeksi) ennen leikkausta ja lyhytaikaisesti (3–7 vuorokaudeksi) sen jälkeen.
- jos sinut on äskettäin rokotettu tai sinut on tarkoitus rokottaa. Rhapsido-hoidon aikana ei ole suositeltavaa ottaa rokotusta tiettytyypisillä rokotteilla (elävät ja elävät heikennetyt rokotteet). Jos sinulle annettu tai on tarkoitus antaa rokotus toisentyypisellä rokotteella (ei-elävä rokote), lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään Rhapsido-valmisteen oton, kun rokotusajankohtaan on 1 viikko, ja jatkamaan taukoa siihen asti, kun rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa.
- jos käytät muita lääkkeitä, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia Rhapsidon kanssa. Katso kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Rhapsido” jäljempänä.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Rhapsido**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

Rhapsido voi lisätä verenvuotoalttiutta. Sen vuoksi sinun on kerrottava lääkärille, jos käytät muita lääkkeitä tai ravintolisiä, jotka suurentavat verenvuotoriskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet” edellä). Näitä ovat esimerkiksi seuraavat:

- kivunlievitykseen, kuumeen alentamiseen tai veritulppien ehkäisyyn käytettävät lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo
- veritulppien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten klopidogreeli
- verenohennuslääkkeet, kuten varfariini.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat suurentaa Rhapsido-valmisteen haittavaikutusten riskiä tai Rhapsido voi suurentaa niiden haittavaikutusten riskiä:

- HIV-infektio­lääkkeet, kuten ritonaviiri
- sydän­lääkkeet, kuten digoksiini
- kolesterolilääkkeet, kuten rosuvastatiini
- rauhoittamiseen tai unihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet kuten midatsolaami.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat heikentää Rhapsido-valmisteen tehoa:

- tiettytyyppisten epileptisten kohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinut on äskettäin rokotettu tai sinut on tarkoitus rokottaa (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet” edellä).

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Rhapsido-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Tämä johtuu siitä, että eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että Rhapsido voi vahingoittaa sikiötä.

Älä imetä Rhapsido-hoidon aikana äläkä 1 viikkoon hoidon päättymisen jälkeen, sillä ei tiedetä, erittyykö Rhapsido äidinmaitoon.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Rhapsido-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Rhapsido-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Rhapsido sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Rhapsido-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi 25 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa (kerran aamuisin ja kerran iltaisin).

- Niele tabletti kokonaisena veden kera.
- Tablettia ei saa jakaa, murskata eikä pureskella ennen nielemistä, sillä se voi muuttaa elimistöön päätyvän lääkeaineen määrää.
- Jotta lääkkeenotto on helpompi muistaa, ota Rhapsido aina samaan aikaan joka päivä.
- Rhapsido voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **Rhapsido-hoito leikkausten yhteydessä**

Kerro lääkärille, jos sinulle on äskettäin tehty tai sinulle on tarkoitus tehdä leikkaus. Lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään Rhapsido-valmisteen oton 3–7 vuorokaudeksi ennen suunniteltua leikkausta tai muuta toimenpidettä ja 3–7 vuorokaudeksi sen jälkeen.

### **Jos otat enemmän Rhapsido-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Rhapsido-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin. Jos lääkäri kehottaa sinua hakeutumaan sairaalaan, ota tablettipakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

### **Jos unohtat ottaa Rhapsido-valmistetta**

Jos unohtat ottaa annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Rhapsido-valmisteen oton**

Jos lopetat Rhapsido-hoidon, kroonisen spontaanin urtikarian oireet saattavat uusiutua. Älä lopeta Rhapsido-valmisteen ottoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kaikki seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita.

### **Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)**

- nenä- ja nielutulehdukset (ylähengitystieinfektiot).

### **Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**

- herpesvirustulehdus
- päänsärky
- verenpurkaumat
- pienet punaiset pisteet ihon alla (petekiat)
- ruhje (kontuusio)

- mustelma (ekkymoosi)
- punertava tai ruskea virtsa/verta virtsassa (verivirtsaisuus)
- pahoinvointi
- vatsakipu
- selkäkipu
- kuume.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- nenäverenvuoto
- ihon punatäpläisyys (purppura)
- silmän sidekalvon verenvuoto
- ienverenvuoto.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Rhapsido-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Rhapsido sisältää**

- Vaikuttava aine on remibrutinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg remibrutinibia.
- Muut aineet ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium, natriumstearyylifumaraatti ja natriumlauryylisulfaatti. Tabletin päällysteen aineet ovat polyvinyylialkoholi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Rhapsido 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kuperia tabletteja. Niiden toisella puolella on merkintä ”LV” ja toisella puolella yhtiön logo. Tablettien läpimitta on noin 7 mm.

Rhapsido on pakattu läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 30, 60 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.