

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Rhapsido 25 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af remibrutiníbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Ljósugul, kringlótt, ávöl filmuhúðuð tafla, 6,7 til 7,6 mm að þvermáli, með „LV“ ígreipt á annarri hliðinni og fyrirtækismerkið á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rhapsido er ætlað til meðferðar við langvinnum ofsakláða af óþekktum toga (chronic spontaneous urticaria) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað á fullnægjandi hátt meðferð með H1 andhistamínlyfi.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð langvinnss ofsakláða af óþekktum toga skal hefja meðferð.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af remibrutiníbi er 25 mg til inntöku tvisvar á sólarhring, einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi.

Ef sjúklingur sleppir einum eða fleiri skömmtum af remibrutiníbi skal leiðbeina sjúklingnum að taka næsta skammt á reglulegum áætluðum tíma. Ekki skal taka auka skammta af remibrutiníbi til að bæta upp fyrir skammt eða skammta sem hefur verið sleppt.

Læknum er ráðlagt að endurmeta reglulega þörfina fyrir áframhaldandi meðferð. Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt svörun eftir 24 vikna meðferð við langvinnum ofsakláða af óþekktum toga.

#### Hlé á skömmtum

Ráðlagt er að gera hlé á meðferð með remibrutiníbi í 3 til 7 daga fyrir skurðaðgerð og í 3 til 7 daga eftir skurðaðgerð, eftir því um hvers konar skurðaðgerð er að ræða og hættu á blæðingu (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta sérstaklega fyrir aldraða sjúklinga ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun remibrutinibs hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Ekki er ráðlagt að nota remibrutinib hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki skal nota Rhapsido hjá ungbörnum og börnum yngri en 6 ára þar sem hugsanleg áhrif á þroskun mótefnabundins ónæmis (t.d. myndun verndandi ónæmisglóbúlína og B minnisfruma) eru ekki þekkt.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun remibrutinibs hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Remibrutinib má taka með eða án fæðu. Leiðbeina skal sjúklingunum um að gleypa töfluna í heilu lagi með vatni. Töflurnar má ekki kljúfa, mylja eða tyggja til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn rétt.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Blæðingarhætta

Væg til í meðallagi alvarleg tilvik slímu- og húðarblæðingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með remibrutinibi. Algengustu tilvikin sem greint var frá voru tengd mari, eins og depilblæðing og marblettur (sjá kafla 4.8).

Aukin hætta á blæðingu getur verið til staðar hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf ásamt remibrutinibi. Íhuga skal áhættu og ávinning við samhliða notkun segavarnarlyfja og remibrutinibs (sjá kafla 4.5).

Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknis ef teikn eða einkenni benda til talsverðrar blæðingar. Sé grunur um talsverða blæðingu til staðar skal gera hlé á meðferð með remibrutinibi. Sé blæðing yfirstaðin má halda áfram meðferð ef ávinningur er álitinn vera umfram áhættuna.

Ráðlagt er að gera hlé á meðferð með remibrutinibi í 3 til 7 daga fyrir skurðaðgerð og í 3 til 7 daga eftir skurðaðgerð háð því hvað tegund skurðaðgerðar er um að ræða og hættu á blæðingu (sjá kafla 4.2).

### Bólusetningar

Öryggi remibrutinibs með lifandi eða lifandi veikluðum bóluefnum hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með lifandi eða lifandi veikluðum bóluefnum er því ekki ráðlögð meðan á meðferð með remibrutinibi stendur (sjá kafla 4.5).

Öryggi remibrutinibs með dauðum bóluefnum hefur verið rannsakað og því má gefa dauð bóluefni meðan á meðferð með remibrutinibi stendur. Til að fá sem best ónæmissvar við dauðu bóluefni skal íhuga að gera hlé á meðferð með remibrutinibi (sem varir frá 1 viku fyrir áætlaða bólusetningu og þar til 2 vikum eftir bólusetninguna) (sjá kafla 4.5).

### Milliverkanir

Þar sem remibrutinib er hvarfefni cýtókróm P450 ensíms 3A4 (CYP3A4) geta milliverkanir við önnur lyf sem notuð eru samhliða, þ.e. lyf sem eru umbrotin af eða hafa áhrif á virkni CYP3A4, komið fram (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun ásamt öflugum CYP3A4-hemlum eykur útsetningu fyrir remibrutinibi og þar af leiðandi getur hættan á aukaverkunum af völdum remibrutinibs aukist. Forðast þarf samhliðanotkun með öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun ásamt miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A4-virkjum dregur úr útsetningu fyrir remibrutinibi og þar af leiðandi getur verkun remibrutinibs minnkað. Forðast þarf samhliðanotkun með meðalöflugum og öflugum CYP3A4-virkjum (sjá kafla 4.5).

Þegar remibrutinib er notað ásamt lyfjum sem eru hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) eða BCRP og hafa þröngan lækningalegan stuðul er ráðlagt að hafa tíðara eftirlit með sjúklingum vegna hugsanlegra aukaverkana (sjá kafla 4.5).

### Hjálprefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Remibrutinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4.

### Virk efni sem geta aukið þéttni remibrutinibs í blóði

#### CYP3A4 hemlar

Forðast þarf samhliðanotkun remibrutinibs ásamt öflugum CYP3A4 hemlum. Samhliðanotkun rítonavirs, sem er öflugur CYP3A4/P-gp hemill, leiddi til 4,3-faldrar aukningar á AUC og 3,3-faldrar aukningar á  $C_{max}$  fyrir remibrutinib.

### Virk efni sem geta dregið úr þéttni remibrutinibs í blóði

#### CYP3A4 virkjar

Forðast skal samhliðanotkun remibrutinibs með öflugum eða meðalöflugum CYP3A4 virkjum. Samhliðanotkun carbamazepins (öflugur til meðalöflugur CYP3A4 virkir) dró úr útsetningu fyrir remibrutinibi í blóði um 74% ( $C_{max}$ ) og 78% (AUC).

### Virk efni sem remibrutinib getur valdið breytingum á plasmabéttni hjá

#### Flutningshvarfefni/hemlar

Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit með sjúklingum vegna hugsanlegra aukaverkana þegar remibrutinib er notað ásamt lyfjum sem eru hvarfefni P-gp eða BCRP með þröngan lækningalegan stuðul, sérstaklega þegar minnstu breytingar á þéttni geta leitt til aukaverkana. Samhliðanotkun digoxins (hvarfefni P-gp með þröngan lækningalegan stuðul) með remibrutinibi olli 1,4-faldri aukningu á AUC og 2,1-faldri aukningu á  $C_{max}$  fyrir digoxini. Samhliðanotkun rosuvastatins (hvarfefni BCRP með þröngan lækningalegan stuðul) með remibrutinibi olli 1,7-faldri aukningu á AUC og 1,6.-faldri aukningu á  $C_{max}$  fyrir rosuvastatin.

Í rannsókn á milliverkunum leiddu áhrif gjafar remibrutinibs (100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) á lyfjahvörf midazolams (næmt hvarfefni CYP3A4) til 43% aukningar á AUC og 27% aukningar á  $C_{max}$  fyrir midazolam. Áhrif klíniska skammtsins af remibrutinibi (25 mg tvisvar sinnum á sólarhring) voru ekki rannsökuð og geta verið önnur. Ekki skal nota remibrutinib við samhliðagjöf á CYP3A4 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. ciclosporin, tacrolimus, digoxin, warfarin, carbamazepin).

#### Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Ekki er gert ráð fyrir að samhliðanotkun remibrutinibs hafi neikvæð áhrif á verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda etínylestradíól og levónorgestrel (hvarfefni CYP3A4) þar sem útsetning fyrir þeim minnkaði ekki þegar remibrutinib 100 mg tvisvar á sólarhring var til staðar. (1,28- og 1,36-föld aukning á  $C_{max}$  og 1,16- og 1,39-föld aukning á AUC, tilgreint í sömu röð).

#### Áhrif remibrutinibs á ónæmissvörun við bóluefnum

Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun lifandi eða lifandi veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum á meðferð með remibrutinibi og ekki skal nota slík bóluefni samhliða remibrutinibi (sjá kafla 4.4).

Samkvæmt rannsókn á ónæmissvörun við bólusetningu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum má gefa dauð bóluefni meðan á meðferð með remibrutinibi stendur. Til að hámarka ónæmissvörun við dauðum bóluefnum skal íhuga að gera hlé á meðferð með remibrutinibi (frá 1 viku fyrir áætlaða bólusetningu þar til 2 vikum eftir bólusetningu).

#### Rannsókn á ónæmissvörun við bólusetningu

Þegar hlé var gert á remibrutinibi í 1 viku fyrir bólusetningu og þar til 2 vikum eftir hana komu ekki fram marktæk áhrif á ónæmissvarið við dauðum bóluefnum í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu remibrutinib 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Hins vegar tengdist samhliða meðferð með remibrutinibi 60% fækkun þeirra sem svöruðu bólusetningu með T-frumuóháðu fjölsykrubóluefni PPV23 (pneumókokka), 21% lækkun á IgG svörun við KLH (keyhole limpet haemocyanin) bóluefni (T frumuháður nýr mótefnavaki (neoantigen)), sambærilegri svörun (1 til 14% lækkun) fyrir 3 af 4 mótefnavökum í influensubóluefni (T frumuháð) og 27% lækkun fyrir 1 af 4 mótefnavökum influensu.

#### Áhrif remibrutinibs á segavarnarlyf

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliðanotkun remibrutinibs og segavarnarlyfja. Íhuga verður áhættu og ávinning af samhliðanotkun segavarnarlyfja og remibrutinibs (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar

Kynferðislega virkar konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn (aðferð sem leiðir til þungunar í innan við 1% tilvika) meðan á meðferð með remibrutinibi stendur og í að minnsta kosti 1 viku eftir að síðasti skammtur er tekinn. Upplýsa skal konur sem geta orðið þungaðar um að dýrarannsóknir hafi sýnt að remibrutinib sé skaðlegt fyrir föstur (sjá kafla 5.3).

#### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun remibrutinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Rhapsido er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort remibrutinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með remibrutinibi stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur er tekinn.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif remibrutinibs á frjósemi hjá mönnum. Engin skaðleg áhrif á frjósemi sáust hjá karlkyns og kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Rhapsido hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá er sýkingar í efri öndunarferum (14,7%) svo sem nefkoksþólga (6,6%) og influensa (2,5%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni og þær algengustu taldar upp fyrst. Auk þess er hver aukaverkun flokkuð eftir viðeigandi tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir\***

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri öndunarferum <sup>1</sup>	Mjög algengar
	Herpesveirusýkingar <sup>2</sup>	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
Æðar	Marblettir	Algengar
	Punktblæðingar	Algengar
	Mar <sup>3</sup>	Algengar
	Flekkblæðing	Algengar
	Purpuri	Sjaldgæfar
	Blæðingar	Algengar
	Blóð í þvagi	Algengar
	Blóðnasir	Sjaldgæfar
	Blæðing í augnslímhúð	Sjaldgæfar
	Blæðing úr tannholdi	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
	Kviðverkur	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Algengar
<p>* 24-vikna 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu fyrir langvinnan ofsakláða af óþekktum toga</p> <p><sup>1</sup> Sýkingar í efri hluta öndunarfæra fela í sér kjörheitin: sýking í efri hluta öndunarfæra, bráð skútabólga, langvinn skútabólga, H1N1 influensa, influensa, barkakýlisbólga, nefkoksbólga, kokbólga, streptókokka kokbólga, kok- og eitlubólga, nefkvef, skútabólga, eitlubólga, bakteríu eitlubólga, bakteríusýking í efri hluta öndunarfæra, veirusýking í efri hluta öndunarfæra</p> <p><sup>2</sup> Herpesveirusýkingar fela í sér kjörheitin: áblásturssótt, ristill, áblástur í munni</p> <p><sup>3</sup> Mar felur í sér kjörheitin: mar, aukin tilhneiging til marbletta og margúll</p>		

Öryggi remibrutinibs hjá sjúklingum sem fengu meðferð í allt að 52 vikur í REMIX-1 OG REMIX-2 hélst í samræmi við aukaverkanirnar sem taldar eru upp í töflu 1.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Blæðingar í slímhúð og húð

Í samanteknum upplýsingum eftir 24 vikna tvíblint meðferðartímabil með samanburði við lyfleysu (REMIX-1 og REMIX-2 III. stigs rannsóknir), komu fram blæðingar í slímhúð og húð (tilgreindar í töflu 1 undir „Æðar“) hjá 7,8% sjúklinga á meðferð með remibrutinibi. Þau tilvik sem oftast var greint frá voru tengd marblettamyndun: Punktblæðingar (3,8%) og mar (2,3%). Heilt yfir, hjá sjúklingum á meðferð með remibrutinibi, voru 92,0% þessara tilvika væg og 8,0% voru meðalsvæsin. Miðgildi tíma þar til tilvik kom fram var 25 dagar og miðgildi tíma sem það stóð yfir var 22 dagar. Öll tilvikin gengu sjálfkrafa til baka án viðbótar meðferðar. Engin tenging kom fram milli blæðinga í slímhúð og húð og fárra blóðflagna. Samhliðanotkun remibrutinibs og segavarnarlyfja var ekki leyfð í klínískum rannsóknum en samhliðanotkun blóðflöguhemjandi lyfja (asetýlsalisýlsýru (≤100 mg/sólarhring) eða clopidogrels (≤75 mg/sólarhring)) var leyfð (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með remibrutinibi fengu 0,5% blæðingar í slímhúð og húð sem leiddu til þess að meðferð með remibrutinibi var hætt og hjá 1,0% leiddi þetta til þess að hlé var gert á meðferð með remibrutinibi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engin gögn liggja fyrir um skammtatakmarkandi aukaverkanir við notkun remibrutinibs í allt að 600 mg skömmum á sólarhring í I stigs klínísku rannsóknunum. Ekki hefur verið sýnt fram á teikn og einkenni ofskömmunar remibrutinibs og engin sértæk meðferð er við ofskömmun remibrutinibs.

Ef ofskömmun á sér stað skal meðhöndla einkenni sjúklingsins og viðhafa stuðningsmeðferð eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA60

#### Verkunarháttur

Remibrutinib er sértækur Brutons týrósinínásahemill (BTK) sem myndar samgilt tengi við cystein-leif á virkniseti BTK, sem leiðir til varanlegrar óvirkjunar BTK. Verkun remibrutinibs við langvinnnum ofsakláða af óþekktum toga verður vegna hömlunar á kornatæmingu mastfrumna og basafrumna, þ.m.t. losun histamíns og annarra bólgumiðla, sem meinvirkt IgE eða IgG hefur milligöngu um og beinist gegn FcεRI eða IgE.

#### Lyfhrif

##### Raflifeðlisfræði hjartans

Áhrif remibrutinibs á lengingu QTc bils voru áætluð með greiningu á þéttni-QTc. Efri mörk 90% öryggisbilsins fyrir áætluðu meðalbreytinguna á QTcF voru undir 10 msek. við áætlað  $C_{max}$  við útsetningu yfir meðferðargildum. Því er ekki búist við klínískt mikilvægri lengingu á QTcF bili við meðferðarskammta af remibrutinibi.

#### Verkun og öryggi

Lagt var mat á verkun og öryggi remibrutinibs í tveimur samhljóða, fjölsetra, slembuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu (REMIX-1 og REMIX-2) hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan ofsakláða af óþekktum toga (CSU) sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á þrátt fyrir meðferð með annarrar kynslóðar H1 andhistamínlyfjum.

Í REMIX-1 og REMIX-2 var sjúklingunum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 þannig að þeir fengu annað hvort remibrutinib 25 mg eða lyfleysu, hvort um sig, tvisvar á sólarhring til inntöku í 24 vikur á tvíblinda meðferðartímabilinu og héldu áfram í 28 vikna opnu meðferðartímabili þar sem allir sjúklingarnir fengu remibrutinib 25 mg tvisvar á sólarhring.

Í REMIX-1 og REMIX-2 voru skráðir samtals 925 fullorðnir sjúklingar greindir með langvinnan ofsakláða af óþekktum toga sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á þrátt fyrir meðferð með annarrar kynslóðar H1 andhistamínlyfi í hefðbundnum skammti, skilgreint af því að kláði og ofsakláði var til staðar í  $\geq 6$  vikur í röð. Allir sjúklingarnir þurftu að hafa vikulegt virkniskor ofsakláða (urticaria activity score [UAS7])  $\geq 16$  (á bilinu 0 til 42), vikulegt alvarleikaskor kláða (itch severity score [ISS7])  $\geq 6$  (á bilinu 0 til 21) og vikulegt alvarleikaskor ofsakláða (hives severity score [HSS7])  $\geq 6$  (á bilinu 0 til 21) í 7 daga fyrir slembiröðun. Til viðbótar við að allir sjúklingar fengu stöðugan skammt af annarrar kynslóðar H1 andhistamínlyfi (grunnmeðferð) var notkun annars annarrar kynslóðar H1 andhistamínlyfs, eftir þörfum (úrlausnar meðferð), leyfileg í skammti sem var allt að 4-faldur hefðbundinn skammtur. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsóknunum ef þeir voru með vísbendingar um klínískt marktækan hjarta- og æðasjúkdóm, í verulegri hættu á blæðingu, voru með blóðstorkuröskun, viðvarandi, langvarandi eða endurtekna sýkingu, langvarandi eða bráðan lifrarsjúkdóm með vísbendingum um viðvarandi lifrabólgu C eða B, sögu um nýrnasjúkdóm, sögu um blæðingu í meltingarfærum eða sögu um illkynja sjúkdóm á síðustu 5 árum.

Lýðfræðiupplýsingar og sérkenni í upphafi voru almennt í góðu jafnvægi þvert yfir alla hópana. Í REMIX-1 og REMIX-2 var miðgildi aldurs 45 ár (á bilinu: 18-79 ár) og 41 ár (á bilinu: 18-81 ár), og 9,6% og 7,7% voru  $\geq 65$  ára og 68,3% og 65,3% kvenkyns, tilgreint í sömu röð. Sjúklingar voru með UAS7 að meðaltali 30,28 og 29,99, ISS7 að meðaltali 14,59 og 14,15, og HSS7 að meðaltali 15,69 og 15,84, tilgreint í sömu röð. Í upphafi voru 63,4% og 59,1% sjúklinganna með svæsin sjúkdóm (UAS7  $\geq 28$ ) og 35,1% og 38,7% með meðalsvæsin sjúkdóm (UAS7  $> 16$  og  $< 28$ ), tilgreint í sömu röð. 51,7% og 46,6% sjúklinganna höfðu áður fengið ofnæmisbjúg í REMIX-1 og REMIX-2, tilgreint í sömu röð. 68,1% og 69,2% sjúklinganna í REMIX-1 og REMIX-2, tilgreint í sömu röð, höfðu ekki áður fengið meðferð með líffræðilegu lyfi gegn IgE. Algengasta líffræðilega lyfið gegn IgE sem hafði verið notað áður var omalizumab (19,5% í REMIX-1 og 19,0% REMIX-2).

Meðaltími sem greint var frá að sjúklingar hefðu verið með langvinnan ofsakláða af óþekktum toga þegar þeir voru skráðir í rannsóknina þvert yfir meðferðarhópana var 6,6 ár í REMIX-1 og 5,2 ár REMIX-2, þar sem 39,4% og 29,5% sjúklinganna höfðu verið með langvinnan ofsakláða af óþekktum toga í  $> 5$  ár.

Aðalendapunkturinn fyrir lykilrannsóknirnar var:

- algjör breyting frá upphafgildi UAS7 í viku 12.

Aukaendapunktur fyrir lykilrannsóknirnar voru:

- algjör breyting frá upphafsgildi ISS7 og HSS7 í viku 12
- hlutfall sjúklinga sem náði góðri stjórn á sjúkdómnum (UAS7  $\leq 6$ ) í vikum 2 og 12
- hlutfall sjúklinga sem náði að vera algjörlega laus við kláða og ofsakláða (UAS7 = 0) í viku 12
- hlutfall sjúklinga sem náði skori = 0-1 (já/nei) í viku 12 á heildarspurningalista um lífsgæði fólks með húðsjúkdóm (Dermatologi life Quality Index [DLQI])
- fjöldi vikna með viðvarandi stjórn á sjúkdómsvirkni (UAS7  $\leq 6$ ) fram að viku 12
- fjöldi vikna án ofnæmisbjúgs (vikulegt virkniskor ofnæmisbjúgs (angioedema activity score [AAS7]) = 0) fram að viku 12.

#### Klínísk svörun

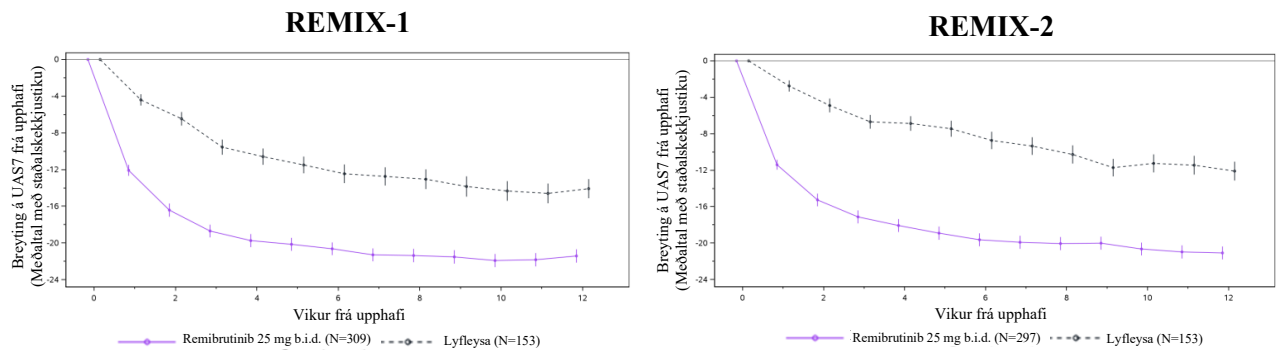
Í bæði REMIX-1 og REMIX-2 náðust aðalendapunkturinn og allir aukaendapunktarnir og sýnt var fram á tölfæðilega marktæka bætingu sem einnig var klínískt mikilvæg á kláða og ofsakláða einkennum hjá sjúklingum á meðferð með remibrutiníbi samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Niðurstöðurnar eru settar fram í töflu 2 og mynd 1.

**Tafla 2 Niðurstöður verkunar í REMIX-1 og REMIX-2 í viku 12<sup>a,b</sup>**

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Lyfleysa (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Lyfleysa (N=153)
<b>Breyting frá upphafsgildi á UAS7 í viku 12</b>				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95% CI fyrir mismuninn	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Breyting frá upphafsgildi á ISS7 í viku 12</b>				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) samanborið við lyfleysu	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95% CI fyrir mismuninn	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Breyting frá upphafsgildi á HSS7 í viku 12</b>				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Mismunur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) samanborið við lyfleysu	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95% CI fyrir mismuninn	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Hlutfall sjúklinga með UAS7 ≤6 í viku 2</b>				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Meðferðarmunur samanborinn við lyfleysu	30,20		24,55	
(95% CI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Hlutfall sjúklinga með UAS7 ≤6 í viku 12</b>				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Meðferðarmunur samanborinn við lyfleysu	25,44		27,61	
(95% CI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Hlutfall sjúklinga með UAS7 = 0 í viku 12</b>				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Meðferðarmunur samanborinn við lyfleysu	20,55		21,60	
(95% CI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-gildi	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Lyfleysa (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Lyfleysa (N=153)
<b>Hlutfall sjúklinga með DLQI = 0-1 svörun í viku 12</b>				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Meðferðarmunur samanborinn við lyfleysu	17,65		18,21	
(95% CI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Uppsafnaður fjöldi vikna með UAS7 ≤6 milli upphafs rannsóknar og viku 12</b>				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Tíðnihlutfall	2,69		3,26	
(95% CI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-gildi	<0,001		<0,001	
<b>Uppsafnaður fjöldi vikna með AAS7 = 0 milli upphafs rannsóknar og viku 12</b>				
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Tíðnihlutfall	1,25		1,32	
(95% CI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-gildi	<0,001		<0,001	
CI: öryggisbil, p-gildi: einhliða p-gildi, UAS7: vikulegt virkniskor ofsakláða, ISS7: vikulegt alvarleikaskor kláða, HSS7: vikulegt alvarleikaskor ofsakláða, DLQI: heildarspurningalisti um lífsgæði fólks með húðsjúkdóm (dermatology life quality index), AAS7: vikulegt virkniskor ofnæmisbjúgs.				
<sup>a</sup> Allir endapunktur með nafngildi einhliða p<0,001				
<sup>b</sup> Einn endapunktur frá viku 2 (allir aðrir endapunktur eru frá viku 12)				

**Mynd 1 Meðalbreyting á UAS7 frá upphafi til viku 12 í REMIX-1 og REMIX-2 (mæld gögn)**



b.i.d. = tvisvar á sólarhring

Greiningar á undirhópum sýndu fram á stöðugan ávinning af meðferð með remibrutinibi umfram lyfleysu þvert á undirhópum, þar með talið fyrri notkun á líffræðilegu lyfi gegn IgE og heildargildum IgE.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rhapsido hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnnum ofsakláða af óþekktum toga (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Remibrutinib frásogast hratt og nær  $C_{max}$  í blóði u.þ.b. 1 klst. eftir skammt fyrir alla skammta sem hafa verið rannsakaðir (0,5 mg til 600 mg). Frásogið er talið vera því sem næst algjört (86,9%). Nýting eftir inntöku er 33,8%.

### Áhrif fæðu

AUC fyrir remibrutinib jókst um 33% og  $C_{max}$  minnkaði um 5%, þegar remibrutinib var tekið með fituríkri máltíð samanborið við á fastandi maga. Taka má remibrutinib með mat eða án (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Remibrutinib dreifist auðveldlega til blóðfrumna með hlutfallinu blóð á móti plasma 0,813. Próteinbinding í plasma er 95,4% og er óháð þéttni. Samkvæmt samanteknum niðurstöðum úr greiningum á lyfjahvörfum þýðis var dreifingarrúmmál við jafnvægi 58 lítrar (miðlægt hólfi) og 1.180 lítrar (úthólf).

### Umbrot

Remibrutinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4, sem leiðir til myndunar 18 óvirkra umbrotsefna, öll í litlu magni í blóðrásinni. Remibrutinib var algengasta efnasambandið í blóði (16,7%).

### In vitro rannsóknir

*In vitro* CYP umbrot eru fyrst og fremst knúin áfram af CYP3A4. *In vitro* niðurstöður sýndu að remibrutinib er hvarfefni P-gp.

### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími brotthvarfs remibrutinibs er á bilinu 1 til 2 klst. við jafnvægi. Meðalúthreinsun eftir inntöku við jafnvægi ( $CL_{ss}/F$ ), ákvörðuð af greiningunni á lyfjahvörfum þýðis, er 160 lítrar/klst. Eftir gjöf 100 mg af [ $^{14}C$ ]-remibrutinibi í bláæð var útskilnaður geislavirkni (remibrutinib og umbrotsefni) um það bil 72,9% af gefnum skammti í hægðum og 27,1% í þvagi. Útskilnaður óbreytts remibrutinibs um nýru eftir inntöku var innan við 1% af skammtinum.

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf remibrutinibs við jafnvægi eru um það bil línuleg þegar heildarsólarhringsskammturinn er á bilinu 10 til 200 mg.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Áætlað er að setningarhlutfall BTK sé  $\geq 96\%$  í blóði og það haldist daglangt með remibrutinibi 25 mg tvisvar sinnum á sólarhring samkvæmt klínískum upplýsingum um lyfjahvörf og lyfhrif.

### Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahvörfum þýðis sýndi að aldur (18 til 80 ár), kyn (63,5% konur og 36,5% karlar), kynþáttur/þjóðerni (59,3% ekki frá Asíu, 8,8% frá meginlandi Kína, 12,2% frá Japan og 19,7% frá öðrum Asíulöndum) og líkamspýngd (39 til 162 kg; meðaltal 74,8 kg) hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf remibrutinibs.

### Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf remibrutinibs hafa ekki verið metin í til þess ætlaðri klínískri rannsókn. Í greiningu á lyfjahvörfum þýðis komu engin klínískt mikilvæg tengsl fram milli rannsókna á nýrnastarfsemi og lyfjahvörfum remibrutinibs. Í greiningunni á lyfjahvörfum þýðis voru 19,3% einstaklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi, 2,2% voru með meðalskerta nýrnastarfsemi og 0,1% voru með verulega skerta nýrnastarfsemi.

### Skert lifrarstarfsemi

$C_{max}$  og AUC fyrir remibrutinib við jafnvægi jókst 1,85-falt og 2,15-falt hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A), 1,65-falt og 2,07-falt hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), og 1,99-falt og 3,12-falt hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), tilgreint í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi eftir inntöku á 25 mg af remibrutinibi tvisvar á sólarhring. Engin breyting var á próteinbindingu remibrutinibs hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

### Börn

Engar lyfjahvarfarannsóknir voru gerðar á notkun remibrutinibs hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Remibrutinib hamlaði frummótefnasvari í lyfjafræðirannsóknum hjá nagdýrum og lengdi blæðingatíma úr rottuhala í mati á blæðingarstöðvun. Þessar niðurstöður, sem komu fram við lyfjafræðilega og klínískt mikilvæga útsetningu, voru taldar tengjast áhrifum remibrutinibs á sértæka starfsemi B frumna og blóðflagna, tilgreint í sömu röð. Forklínískar upplýsingar bentu ekki til frekari sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og ljóseitrun.

### Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á þroska fósturvísis-fósturs hjá ungafullum kaninum kom fram aukin ytri vansköpun fósturs (opin/mött augu, litlir kjálkar, ofbeyging framlíma) og eiturverkanir hjá móður (tímabundið minnkuð fæðuneysla og neikvæð klínísk merki) við u.þ.b. 141-faldan ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum sem er 25 mg tvisvar á sólarhring þar sem öryggismörk sem byggjast á mörkum um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) eru 23-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum sem er 25 mg tvisvar á sólarhring á grundvelli AUC. Ólíklegt var talið að niðurstöðurnar hjá fósturunum væru afleiðing af eiturverkunum hjá móðurinni. Engin áhrif á þroska fósturvísis-fósturs komu fram hjá rottum þegar öryggismörk sem byggjast á mörkum um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) voru 126-falt AUC. við jafnvægi samanborið við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum jók remibrutinib aukaverkanir sem höfðu áhrif á móðurdýrin (hlutfall dauðvona dýra og klínísk merki um eiturverkun, lítillaga lengri meðgöngutíma) og afkvæmin fram að 1. degi mjólkurgjafar (lítillaga aukinn meðalfjöldi andvana fæddra, dauðra eða horfinna unga og minni gotstærð) þar sem öryggismörk sem byggjast á mörkum um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir móðurdýrin og afkvæmin er u.þ.b. 67-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 25 mg tvisvar á sólarhring á grundvelli AUC. Engar aukaverkanir voru skráðar hjá afkvæmum sem lifðu og urðu fullorðin.

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum hafði remibrutinib ekki áhrif á frjósemi hjá kvenkyns eða karlkyns rottum við hámarksútsetningu sem náðist og var 79 og 15-falt hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 25 mg tvisvar á sólarhring á grundvelli AUC.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Mannitól  
Örkristallaður sellulósi  
Kópóvíðón  
Natríum kroskarmellósi  
Natríum stearyl fúmarat  
Natríum lauryl súlfat

#### Töfluhúð

Polyvinyl alkóhól  
Makrógól 4000  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Rhapsido er í PA/ál/PVC/ál (pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð/ál) þynnum með álfilmu á bakhlið og er fánlegt í pakkningum sem innihalda 30, 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Írland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/26/2024/001-003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slóvenía

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Rhapsido 25 mg filmuhúðaðar töflur  
remibrutinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg remibrutinib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
180 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Má ekki kljúfa, mylja eða tyggja.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2024/001	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2024/002	60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2024/003	180 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rhapsido 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Rhapsido 25 mg töflur  
remibrutinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Rhapsido 25 mg filmuhúðaðar töflur remibrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rhapsido og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rhapsido
3. Hvernig nota á Rhapsido
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rhapsido
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Rhapsido og við hverju það er notað

Rhapsido inniheldur virka efnið remibrutinib, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast Brutons týrósínínasahemlar (BTK-hemlar).

Rhapsido er notað til meðferðar hjá fullorðnum með langvinnan ofsakláða af óþekktum toga þegar meðferð með andhistamínlyfjum virkar ekki nægilega vel.

Hjá þeim sem eru með langvinnan ofsakláða af óþekktum toga geta einkenni komið fram þegar ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) verður ofvirkt. Ákveðnar ónæmisfrumur kveikja á próteini sem kallast Brutons týrósínínasi, en það veldur kláða, ofsakláða og/eða þrota. Remibrutinib virkar með því að blokka Brutons týrósínínasa sem hjálpar til við að stöðva ofvirkni í ónæmisfrumum og draga úr bólgu. Það dregur úr tíðni og alvarleika einkenna langvinnis ofsakláða af óþekktum toga.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Rhapsido

##### Ekki má nota Rhapsido

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir remibrutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rhapsido er notað:

- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann fengið óvenjulegt mar eða blæðingu, eða tekur lyf sem getur aukið hættu á blæðingum. Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Rhapsido“ hér á eftir.
- ef þú hefur undirgengist skurðaðgerð nýlega eða skurðaðgerð er fyrirhuguð. Læknirinn getur beðið þig um að stöðva töku Rhapsido í stuttan tíma fyrir (3 til 7 daga) og eftir (3 til 7 daga) skurðaðgerðina.
- ef þú hefur fengið bólusetningu nýlega eða bólusetning er fyrirhuguð. Ekki er mælt með notkun ákveðinna tegunda af bóluefnum (kallast lifandi eða lifandi veikluð bóluefni) meðan á meðferð með Rhapsido stendur. Ef þú ert búin að fá eða ætlar að fá aðra tegund bóluefnis (kallast dauð bóluefni) getur læknirinn beðið þig um að stöðva töku Rhapsido í 1 viku fyrir og 2 vikur eftir bólusetninguna.
- ef þú notar önnur lyf, þar sem þau geta milliverkað við Rhapsido. Sjá kafla „Notkun annarra lyfja samhliða Rhapsido“ hér á eftir.

## Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára lyfið. Það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

## Notkun annarra lyfja samhliða Rhapsido

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þetta á einnig við um lyf sem fást án lyfjaávisunar.

Rhapsido getur ýtt undir blæðingar. Það þýðir að láta þarf lækninn vita ef notuð eru önnur lyf eða fæðubótarefni sem auka blæðingarhættu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ hér fyrir framan). Þetta á við eftirfarandi lyf:

- lyf til að draga úr verkjum, lækka hita eða til að fyrirbyggja blóðtappa, svo sem asetýlsalisýlsýra.
- lyf til meðferðar við blóðtöppum, svo sem clopidogrel.
- lyf til að þynna blóðið, svo sem warfarin.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum þar sem þau geta aukið hættu á aukaverkunum Rhapsido, eða Rhapsido getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum þeirra:

- lyf til meðferðar við HIV sýkingu, svo sem rítonavir.
- lyf til meðferðar við hjartasjúkdómum, svo sem digoxin.
- lyf til meðferðar við háu kólesteróli, svo sem rosuvastatín.
- lyf sem hafa róandi áhrif eða eru notuð við svefntruflunum, eins og midazolam.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum þar sem þau geta dregið úr verkun Rapsido:

- lyf til meðferðar við ákveðnum tegundum floga, svo sem karbamazepín.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú hefur nýlega farið í bólusetningu eða bólusetning er fyrirhuguð (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ hér fyrir framan).

## Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Hvorki skal nota Rhapsido á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Ástæðan er sú að komið hefur fram í dýrarannsóknnum að Rhapsido getur valdið skaða á ófætt barn.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Rhapsido stendur og í eina viku eftir að meðferð er hætt, því ekki er vitað hvort Rhapsido berst í brjóstamjólki.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rhapsido stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð er hætt. Leitaðu ráða hjá læknum um öruggar getnaðarvarnir.

### **Akstur og notkun véla**

Rhapsido hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Rhapsido inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Rhapsido**

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein 25 mg tafla tvisvar sinnum á dag, einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi.

- Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni.
- Ekki má kljúfa, mylja eða tyggja töfluna áður en hún er gleypst því það getur haft áhrif á hversu mikið magn af lyfinu berst inn í líkamann.
- Til að hjálpa þér að muna eftir að taka Rhapsido skaltu taka það á sama tíma á hverjum degi.
- Taka má Rhapsido með mat eða án.

### **Rhapsido og skurðaðgerð**

Láttu lækningu vita ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða skurðaðgerð er ráðgerð. Lækningurinn gæti beðið þig að hætta að taka Rhapsido í 3 til 7 daga fyrir og 3 til 7 daga eftir áætlaða læknaðgerð eða skurðaðgerð.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rhapsido en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur stærri skammt af Rhapsido en þú átt að gera skaltu ráðfæra þig strax við lækningu. Ef þér er sagt að fara á spítalann skaltu hafa pakkninguna utan af töflunum og þennan fylgiseðil með þér.

### **Ef gleymist að taka Rhapsido**

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Rhapsido**

Ef meðferðinni með Rhapsido er hætt getur það valdið því að einkenni langvinnss ofsakláða af óþekktum toga koma aftur fram. Ekki hætta að nota Rhapsido nema lækningurinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Allar eftirtaldar aukaverkanir eru vægar eða meðalsvæsnar.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar í nefi og hálsi (sýkingar í efri hluta öndunarfæra)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Herpesveirusýking
- Höfuðverkur
- Mar
- Örlitlir rauðir blettir undir húðinni (punktblæðingar)
- Marblettir undir húðinni (mar)
- Blæðandi blettur undir húðinni með bláum eða fjólubláum flekk (flekklæðing)
- Þvag verður bleikt eða brúnt að lit/blóð í þvagi (blóðmiga)
- Ógleði
- Kviðverkur
- Bakverkur
- Hiti

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blóðnasir
- Fjólubláir eða rauðbrúnir blettir á húðinni (purpuri)
- Flatir, skærrauðir blettir í hvítunni í augunum (blæðing í augnslímhúð)
- Blæðandi tannhold (tannholdsblæðing)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Rhapsido

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Rhapsido inniheldur

- Virka innihaldsefnið er remibrutinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af remibrutinibi.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, örkristallaður sellulósi, kópóvídón, natríum kroskarmellósi, natríum stearyl fúmarat, natríum lauryl sulfat. Töfluhúðin er samansett úr polyvinyl alkóhóli, makrógólí 4000, talkúmi, títantvíoxíði (E171), gulu járnóxiði (E172), rauðu járnóxiði (E172).

### Lýsing á útliti Rhapsido og pakkningastærðir

Rhapsido er 25 mg filmuhúðaðar töflur. Töflurnar eru ljósgular, kringlóttar og ávalar. Þær er með „LV“ á annarri hliðinni og fyrirtækismerkinn á hinni hliðinni. Töflurnar eru um það bil 7 mm að þvermáli.

Rhapsido er í þynnum og fáanlegt í pakkningum sem innihalda 30, 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slóvenía

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.