

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rhapsido 25 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg remibrutinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita, tonda, safra ċara, b'dijametru ta' 6.7 sa 7.6 mm, imnaqqa b'"LV" fuq naħa waħda u bil-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rhapsido huwa indikat għat-trattament ta' urtikarja spontanja kronika (CSU, chronic spontaneous urticaria) f'pazjenti adulti b'rispons inadegwat għat-trattament b'antistamina H1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' urtikarja spontanja kronika.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' remibrutinib hija ta' 25 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija.

Jekk pazjent jaqbeż doża waħda jew aktar ta' remibrutinib, il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolarment. M'għandhomx jittieħdu doži żejda ta' remibrutinib biex jikkompensaw għad-doża jew doži mitlufa.

Min jippreskrivi jiġi mgharraf jerga' jivvaluta b'mod perijodiku l-bżonn ta' terapija kontinwa. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament f'pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 24 ġimgħa ta' trattament għal CSU.

#### Interruzzjoni tad-doża

Huwa rakkomandat li remibrutinib jiġi interrott għal 3 sa 7 ijiem qabel kirurġija u għal 3 sa 7 ijiem wara kirurġija skont it-tip ta' kirurġija u r-riskju ta' fsada (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża għal pazjenti anzjani (ta' età ta'  $\geq 65$  sena) (ara sezzjoni 5.2). Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' remibrutinib f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Remibrutinib mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Rhapsido m'għandux jintuża fi trabi u tfal taħt is-6 snin minħabba l-impatt potenzjali mhux magħruf fuq il-maturazzjoni tal-immunità umorali (eż. il-ġenerazzjoni ta' immunoglobulini protettivi u ċelluli B tal-memorja).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' remibrutinib fit-tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Remibrutinib jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-pillola shiħa bl-ilma. Il-pilloli m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu sabiex jiġi żgurat li d-doża kollha tingħata b'mod korrett.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Riskju ta' fsada

Seħhew avvenimenti ħfief sa moderati ta' fsada fil-membrani mukużi u l-ġilda f'pazjenti ttrattati b'remibrutinib. L-avvenimenti rrapportati bl-aktar mod frekwenti kienu relatati mat-tbengil, bħal petekji u kontużjoni (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti li jirċievu sustanzi antitrombotiċi ma' remibrutinib jista' jkollhom riskju akbar ta' fsada. Ir-riskji u l-benefiċċji tal-għoti flimkien ta' aġenti antitrombotiċi ma' remibrutinib għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.5).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu parir mediku jekk isehħu sinjali u sintomi li jissuġġerixxu fsada sinifikanti. F'każ ta' suspett ta' fsada sinifikanti, it-ttrattament b'remibrutinib għandu jiġi interrott. Wara li tghaddi, it-ttrattament jista' jerġa' jinbeda jekk il-benefiċċju huwa mistenni li jegħleb ir-riskju.

L-interruzzjoni tat-ttrattament b'remibrutinib hija rakkomandata għal 3 sa 7 ijiem qabel kirurġija u għal 3 sa 7 ijiem wara kirurġija skont it-tip ta' kirurġija u r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.2).

## Tilqim

Is-sigurtà ta' remibrutinib ma' vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati ma gietx studjata. Għalhekk, it-tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati mhuwiex rakkomandat waqt it-trattament b'remibrutinib (ara sezzjoni 4.5).

Is-sigurtà ta' remibrutinib ma' vaċċini mhux ħajjin giet studjata, għalhekk vaċċini mhux ħajjin jistgħu jingħataw waqt it-trattament b'remibrutinib. Biex jiġi ottimizzat ir-rispons immunitarju għall-vaċċini mhux ħajjin, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'remibrutinib (minn ġimgħa qabel it-tilqima ppjanata sa ġimagħtejn wara t-tilqima) (ara sezzjoni 4.5).

## Interazzjonijiet

Remibrutinib huwa substrat tal-enzima 3A4 taċ-ċitokromu P450 (CYP3A4), għalhekk hemm potenzjal ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra mogħtija b'mod konkomitanti li jiġu metabolizzati minn jew jimmodulaw l-attività ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 iżid l-esponiment għal remibrutinib u konsegwentement jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi b'remibrutinib. L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 irid jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

L-użu konkomitanti ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 inaqqas l-esponiment għal remibrutinib u konsegwentement jista' jnaqqas l-effikaċja ta' remibrutinib. L-użu konkomitanti ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 irid jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi potenzjali meta remibrutinib jintuża ma' substrati tal-P-glikoproteina (P-gp) u substrati tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast-cancer resistance protein) b'indici terapewtiku dejjaq (ara sezzjoni 4.5).

## Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Remibrutinib huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A4.

### Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' remibrutinib fid-demm

#### Inibituri ta' CYP3A4

L-ghoti ta' remibrutinib flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 irid jiġi evitat. L-ghoti flimkien ta' ritonavir, inibitur qawwi ta' CYP3A4/P-gp, wassal għal zieda ta' 4.3 darbiet fl-AUC u zieda ta' 3.3 darbiet fis- $C_{max}$  ta' remibrutinib.

### Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' remibrutinib fid-demm

#### Indutturi ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' remibrutinib ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 irid jiġi evitat. L-ghoti flimkien ta' carbamazepine (induttur qawwi sa moderat ta' CYP3A4) naqqas l-esponiment għal remibrutinib fid-demm b'74% ( $C_{max}$ ) u 78% (AUC).

## Sustanzi attivi li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom jistgħu jinbidlu minn remibrutinib

### Substrati/inibituri tat-trasport

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi potenzjali meta remibrutinib jintuża ma' substrati ta' P-gp u BCRP b'indici terapewtiku dejjaq, b'mod speċjali fejn bidliet minimi fil-koncentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi. L-għoti ta' digoxin (substrat ta' P-gp b'indici terapewtiku dejjaq) flimkien ma' remibrutinib wassal għal żieda ta' 1.4 darbjet fl-AUC u żieda ta' 2.1 darbjet fis- $C_{max}$  ta' digoxin. L-għoti ta' rosuvastatin (substrat ta' BCRP mingħajr indici terapewtiku dejjaq) flimkien ma' remibrutinib wassal għal żieda ta' 1.7 darbjet fl-AUC u żieda ta' 1.6 darbjet fis- $C_{max}$  ta' rosuvastatin.

Fi studju dwar l-interazzjoni mediċinali, l-effett tal-għoti ta' remibrutinib (100 mg darbtejn kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' midazolam (substrat sensitiv ta' CYP3A4) wassal għal żieda ta' 43% fl-AUC u żieda ta' 27% fis- $C_{max}$  ta' midazolam. L-effett tad-doża klinika ta' remibrutinib (25 mg darbtejn kuljum) ma' ġiex studjat u jista' jkun differenti. Remibrutinib m'għandux jintuża flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li għandhom indici terapewtiċi doġoq (eż. ciclosporin, tacrolimus, digoxin, warfarin, carbamazepine).

### Kontraċettivi orali

L-għoti flimkien ta' remibrutinib mhux mistenni li jkollu impatt avvers fuq l-effikaċja ta' kontraċettivi orali li fihom ethinyloestradiol u levonorgestrel (substrati ta' CYP3A4) peress li l-esponiment tagħhom ma' tnaqqasx fil-preżenza ta' remibrutinib 100 mg darbtejn kuljum (żieda ta' 1.28 u 1.36 darbjet fis- $C_{max}$  u żieda ta' 1.16 u 1.39 darbjet fl-AUC, rispettivament).

### Effett ta' remibrutinib fuq ir-rispons immunitarju għall-vaċċini

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effetti ta' vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati f'pazjenti li jirċievu remibrutinib u dawn il-vaċċini m'għandhomx jingħataw flimkien ma' remibrutinib (ara sezzjoni 4.4).

Abbażi ta' studju dwar ir-rispons immunitarju għat-tilqim f'voluntiera f'saħħithom, vaċċini mhux ħajjin jistgħu jingħataw waqt it-ttrattament b'remibrutinib. Biex jiġi ottimizzat ir-rispons immunitarju għal vaċċini mhux ħajjin, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-ttrattament b'remibrutinib (minn ġimgħa qabel it-tilqima ppjanata sa ġimgħtejn wara t-tilqima).

### Studju dwar ir-rispons immunitarju għat-tilqima

Fi studju kkontrollat bi placebo f'voluntiera f'saħħithom li kienu qed jużaw remibrutinib 100 mg darbtejn kuljum, ir-rispons immunitarju għal vaċċini mhux ħajjin ma' ġiex affettwat b'mod sinifikanti meta remibrutinib ġie interrott għal ġimgħa qabel sa ġimgħtejn wara tilqima. Madankollu, it-ttrattament konkomitanti b'remibrutinib kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 60% ta' dawk li kellhom rispons għall-vaċċin polisakkaridu PPV23 indipendenti miċ-ċelluli T, tnaqqis ta' 21% fir-rispons IgG għall-vaċċin keyhole limpet haemocyanin (KLH, neoantigene dipendenti miċ-ċelluli T), rati ta' rispons komparabbli (tnaqqis ta' 1 sa 14%) għal 3 minn 4 tal-antigeni fil-vaċċin kontra l-influenza (dipendenti miċ-ċelluli T) u tnaqqis ta' 27% għal 1 minn 4 tal-antigeni tal-influenza.

### Effett ta' remibrutinib fuq aġenti antitrombotiċi

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-għoti flimkien ta' remibrutinib ma' antikoagulanti. Ir-riskji u l-benefiċċji tal-għoti flimkien ta' aġenti antitrombotiċi ma' remibrutinib iridu jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal li huma sesswalment attivi jridu jużaw kontraċettiv effettiv (metodi li jirriżultaw f'rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) waqt it-trattament b'remibrutinib u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jiġu avżati li studji fuq l-annimali wrew li remibrutinib huwa ta' ħsara għall-fetu li jkun qed jiżviluppa (ara sezzjoni 5.3).

### Tqala

Hemm *data* limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' remibrutinib fin-nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Rhapsido mhux irrikmandat waqt it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk remibrutinib/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'remibrutinib u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' remibrutinib fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

## 4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Rhapsido m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod frekwenti hija infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (14.7%) bħal nażofaringite (6.6%) u influwenza (2.5%).

### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA. F'kull klassi tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti mnizzla l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija definita bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); rari ħafna ( $< 1/10000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi\***

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq <sup>1</sup>	Komuni hafna
	Infezzjonijiet tal-virus tal-herpes <sup>2</sup>	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni
Disturbi vaskulari	Tbengil Petekji Kontużjoni <sup>3</sup> Ekkimozi Purpura	Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni
	Fsada Ematurja Epistassi Fsada konguntivali Fsada ġingivali	Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dardir	Komuni
	Ugħigh addominali	Komuni
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
<p>* Studji tal-faży III ta' 24 ġimgħa kkontrollati bi plaċebo f'CSU</p> <p><sup>1</sup> Infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq jinkludu t-termini preferuti: infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq, sinusite akuta, sinusite kronika, influwenza H1N1, influwenza, laringite, nażofaringite, faringite, faringite kkawżata minn Streptococcus, faringotonsillite, rinite, sinusite, tonsillite, tonsillite kkawżata minn batterja, infezzjoni batterika tal-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni virali tal-apparat respiratorju ta' fuq</p> <p><sup>2</sup> Infezzjonijiet tal-virus tal-herpes jinkludu t-termini preferuti: herpes simplex, herpes zoster, herpes orali</p> <p><sup>3</sup> Kontużjoni tinkludi t-termini preferuti: kontużjoni, tendenza akbar għal tbengil, ematoma</p>		

Il-profil tas-sigurtà ta' remibrutinib f'pazjenti ttrattati għal sa 52 ġimgħa f'REMIX-1 u REMIX-2 baqa' konsistenti mar-reazzjonijiet avversi rrapportati fit-Tabella 1.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Avvenimenti ta' fsada fil-membrani mukużi u l-ġilda

Fil-perjodu ta' trattament double-blind ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo tas-sett ta' *data* miġbur flimkien (studji tal-faży III REMIX-1 u REMIX-2), avvenimenti ta' fsada fil-membrani mukużi u l-ġilda (elenkati fit-Tabella 1 taħt "Disturbi vaskulari") seħħew f'7.8% tal-pazjenti ttrattati b'remibrutinib. L-aktar avvenimenti rrapportati b'mod frekwenti kienu relatati mat-tbengil: petekji (3.8%) u kontużjoni (2.3%). B'mod ġenerali, f'pazjenti ttrattati b'remibrutinib, 92.0% ta' dawn l-avvenimenti kienu hfief u 8.0% kienu moderati fis-severità. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 25 jum u t-tul medjan kien ta' 22 jum. Il-każijiet kollha ġew riżolti b'mod spontanju mingħajr trattament addizzjonali. Ma giet osservata l-ebda assoċjazzjoni bejn avvenimenti ta' fsada fil-membrani mukużi u l-ġilda u għadd baxx ta' plejtlits. L-għoti flimkien ta' remibrutinib ma' antikoagulanti ma kienx permess fl-istudji kliniċi, iżda l-għoti flimkien ma' aġenti kontra l-plejtlits (acetylsalicylic acid ( $\leq 100$  mg/kuljum) jew clopidogrel ( $\leq 75$  mg/kuljum)) kien permess (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Fil-pazjenti ttrattati b'remibrutinib, 0.5% esperjenzaw avvenimenti ta' fsada fil-membrani mukużi u l-ġilda li wasslu għal twaqqif ta' remibrutinib u 1.0% wasslu għal interruzzjoni ta' remibrutinib (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' avvenimenti avversi li jillimitaw id-doża b'remibrutinib f'doži sa 600 mg kuljum fl-istudji kliniċi tal-fażi I. Sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva ta' remibrutinib ma ġewx stabbiliti u m'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' remibrutinib.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'mod sintomatiku u għandhom jittiehdu miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA60

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Remibrutinib huwa inibitur selettiv tat-tyrosine kinase ta' Bruton (BTK, Bruton's tyrosine kinase) li jiffirma rabta kovalenti ma' residwu ta' cysteine fis-sit attiv ta' BTK, li jwassal għal inattivazzjoni dejjiema ta' BTK. L-effett terapewtiku ta' remibrutinib f'CSU jinkiseb permezz ta' inibizzjoni tad-degranulazzjoni taċ-ċelluli mast u l-bažofili, inkluż ir-reħa ta' istamina u medjaturi proinfjammatorji oħra, medjata minn IgE jew IgG patoġeniċi diretti kontra l-FcεRI jew l-IgE.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

L-effetti ta' remibrutinib fuq it-titwil tal-intervall QTc ġew imbassra bl-użu ta' analiżi tal-konċentrazzjoni-QTc. Il-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90% għall-bidla medja mbassra fil-QTcF kien taħt 10 msec fis- $C_{max}$  mistennija f'esponimenti supratherapewtiċi. Għalhekk, l-ebda titwil klinikament sinifikanti tal-intervall QTcF mhu mistenni b'dożaġġ terapewtiku ta' remibrutinib.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' remibrutinib ġew evalwati f'żewġ studji identiċi, b'aktar minn ċentru wieħed, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo tal-fażi III (REMIX-1 u REMIX-2) f'pazjenti adulti b'CSU mhux ikkontrollata b'mod adegwat minkejja trattament b'antistamini H1 tat-tieni ġenerazzjoni.

F'REMIX-1 u REMIX-2, il-pazjenti ġew magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew remibrutinib 25 mg jew plaċebo, rispettivament, darbtejn kuljum permezz tar-rotta orali għal 24 ġimgħa matul il-perjodu ta' trattament double-blind u komplew f'perjodu ta' trattament open-label ta' 28 ġimgħa li matulu l-pazjenti kollha rċevew remibrutinib 25 mg darbtejn kuljum.

REMIX-1 u REMIX-2 irregiſtraw total ta' 925 pazjent adult dijanjostikat b'CSU li ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minkejja trattament b'doża standard ta' antistamina H1 tat-tieni generazzjoni, kif definit mill-preżenza ta' ħakk u ħorriqija għal  $\geq 6$  ġimgħat konsekuttivi. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom punteġġ ta' attività tal-urtikarja ta' kull ġimgħa (UAS7) ta'  $\geq 16$  (firxa minn 0 sa 42), punteġġ ta' severità tal-ħakk ta' kull ġimgħa (ISS7) ta'  $\geq 6$  (firxa minn 0 sa 21) u punteġġ ta' severità tal-ħorriqija ta' kull ġimgħa (HSS7) ta'  $\geq 6$  (firxa minn 0 sa 21) għal 7 ijiem qabel l-għażla każwali tal-pazjenti. Minbarra li l-pazjenti kollha rċevew doża stabbli ta' antistamina H1 tat-tieni generazzjoni (terapija ta' sfond), il-pazjenti thallew jużaw antistamina H1 tat-tieni generazzjoni oħra fuq bażi ta' "skont il-bżonn" (terapija ta' salvataġġ) f'doži sa 4 darbiet id-doża standard. Pazjenti ġew esklużi minn dawn l-istudji jekk kellhom evidenza ta' mard kardjovaskulari klinikament sinifikanti, riskju sinifikanti ta' fsada, disturbi fil-koagulazzjoni, infezzjoni kontinwa, kronika jew rikorrenti, mard tal-fwied kroniku jew akut b'evidenza ta' epatite C jew B kontinwa, storja ta' mard tal-kliewi, storja ta' fsada gastrointestinali jew storja ta' marda malinna fl-aħħar 5 snin.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu generalment ibbilanċjati tajjeb fil-gruppi kollha. F'REMIX-1 u REMIX-2, l-età medjana kienet ta' 45 sena (firxa: 18-79 sena) u 41 sena (firxa: 18-81 sena), b'9.6% u 7.7% ta'  $\geq 65$  sena u 68.3% u 65.3% pazjenti nisa, rispettivament. Il-pazjenti kellhom UAS7 medju ta' 30.28 u 29.99, ISS7 medju ta' 14.59 u 14.15 u HSS7 medju ta' 15.69 u 15.84, rispettivament. Fil-linja bażi, 63.4% u 59.1% tal-pazjenti kellhom marda severa (UAS7  $\geq 28$ ) u 35.1% u 38.7% kellhom marda moderata (UAS7  $>16$  u  $<28$ ), rispettivament. 51.7% u 46.6% tal-pazjenti kellhom esperjenza preċedenti ta' anġjoedema f'REMIX-1 u REMIX-2, rispettivament. 68.1% u 69.2% tal-pazjenti ma kinux ħadu trattament qabel b'bijoloġiku anti-IgE f'REMIX-1 u REMIX-2, rispettivament. L-aktar bijoloġiku anti-IgE komuni użat qabel kien omalizumab (19.5% u 19.0% f'REMIX-1 u REMIX-2, rispettivament).

It-tul medju rrappurtat ta' CSU mar-regiſtrazzjoni fil-gruppi ta' trattament kien ta' 6.6 u 5.2 snin f'REMIX-1 u REMIX-2, rispettivament, b'39.4% u 29.5% tal-pazjenti li kellhom tul ta' CSU ta'  $>5$  snin.

Il-punt finali primarju għall-istudji pivotali kien:

- bidla assoluta mil-linja bażi fl-UAS7 fil-ġimgħa 12.

Il-punti finali sekondarji għall-istudji pivotali kienu:

- bidla assoluta mil-linja bażi f'ISS7 u HSS7 fil-ġimgħa 12
- proporzjon ta' pazjenti li kisbu kontroll tajjeb tal-marda (UAS7  $\leq 6$ ) fil-ġimgħat 2 u 12
- proporzjon ta' pazjenti li kisbu assenza kompleta ta' ħakk u ħorriqija (UAS7 = 0) fil-ġimgħa 12
- proporzjon ta' pazjenti li kisbu punteġġ tal-Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja fid-Dermatoloġija (DLQI, Dermatology Life Quality Index) = 0-1 (iva/le) fil-ġimgħa 12
- numru ta' ġimgħat b'kontroll sostnut tal-attività tal-marda (UAS7  $\leq 6$ ) sal-ġimgħa 12
- numru ta' ġimgħat mingħajr anġjoedema (punteġġ tal-attività tal-anġjoedema ta' kull ġimgħa [AAS7] = 0) sal-ġimgħa 12.

### Rispons kliniku

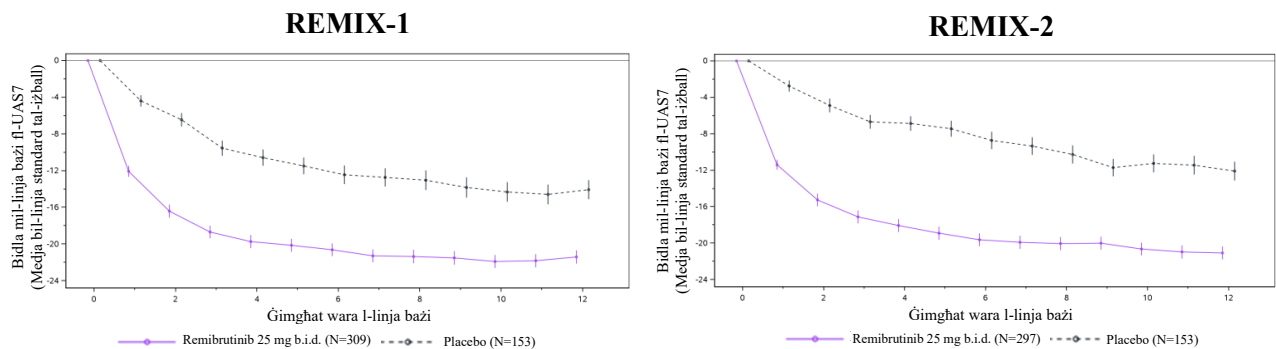
Kemm f'REMIX-1 kif ukoll f'REMIX-2, il-punti finali primarji u sekondarji kollha ntlahqu u wrew titjib statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti fis-sintomi tal-ħakk u l-ħorriqija f'pazjenti ttrattati b'remibrutinib meta mqabbla ma' pazjenti li ngħataw placebo. Ir-rizultati huma ppreżentati f'Tabella 2 u Figura 1.

**Tabella 2** Risultati tal-effikaċja f' REMIX-1 u REMIX-2 f' -gimgha 12<sup>a,b</sup>

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Plaċebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Plaċebo (N=153)
<b>Bidla mil-linja bażi fl-UAS7 fil-gimgha 12</b>				
Medja LS (SE) CFB	-20.02 (0.716)	-13.79 (0.980)	-19.41 (0.702)	-11.73 (0.948)
Differenza CFB fil-medja LS (SE) vs plaċebo	-6.22 (1.136)		-7.68 (1.136)	
CI ta' 95% għad-differenza	-8.45, -4.00		-9.91, -5.46	
Valur p	<0.001		<0.001	
<b>Bidla mil-linja bażi fl-ISS7 fil-gimgha 12</b>				
Medja LS (SE) CFB	-9.52 (0.343)	-6.89 (0.470)	-8.95 (0.335)	-5.72 (0.454)
Differenza CFB fil-medja LS vs plaċebo	-2.63 (0.544)		-3.23 (0.545)	
CI ta' 95% għad-differenza	-3.70, -1.56		-4.29, -2.16	
Valur p	<0.001		<0.001	
<b>Bidla mil-linja bażi fl-HSS7 fil-gimgha 12</b>				
Medja LS (SE) CFB	-10.47 (0.401)	-6.86 (0.548)	-10.47 (0.394)	-6.00 (0.531)
Differenza CFB fil-medja LS (SE) vs plaċebo	-3.61 (0.635)		-4.47 (0.634)	
CI ta' 95% għad-differenza	-4.85, -2.36		-5.71, -3.23	
Valur p	<0.001		<0.001	
<b>Proporzjon ta' pazjenti b'UAS7 ≤6 fil-gimgha 2</b>				
n (%)	104 (33.7)	5 (3.3)	89 (30.0)	9 (5.9)
Differenza fit-trattament vs plaċebo	30.20		24.55	
(CI ta' 95%)	24.30, 36.10		18.31, 30.80	
p-value	<0.001		<0.001	
<b>Proporzjon ta' pazjenti b'UAS7 ≤6 fil-gimgha 12</b>				
n (%)	154 (49.8)	38 (24.8)	139 (46.8)	30 (19.6)
Differenza fit-trattament vs plaċebo	25.44		27.61	
(CI ta' 95%)	16.48, 34.39		19.14, 36.08	
p-value	<0.001		<0.001	
<b>Proporzjon ta' pazjenti b'UAS7 = 0 fil-gimgha 12</b>				
n (%)	96 (31.1)	16 (10.5)	83 (27.9)	10 (6.5)
Differenza fit-trattament vs plaċebo	20.55		21.60	
(CI ta' 95%)	13.35, 27.75		15.10, 28.10	
Valur p	<0.001		<0.001	
<b>Proporzjon ta' pazjenti b'rispons DLQI = 0-1 fil-gimgha 12</b>				
n (%)	120 (39.0)	34 (22.2)	106 (35.7)	28 (18.3)
Differenza fit-trattament vs plaċebo	17.65		18.21	
(CI ta' 95%)	9.14, 26.16		9.96, 26.45	
Valur p	<0.001		<0.001	
<b>Numru kumulattiv ta' gimghat b'UAS7 ≤6 bejn il-linja bażi u l-gimgha 12</b>				
Medja LS (SE)	5.17 (0.414)	1.92 (0.241)	4.50 (0.464)	1.38 (0.216)
Rate ratio	2.69		3.26	
(CI ta' 95%)	(2.01, 3.61)		(2.26, 4.71)	
Valur p	<0.001		<0.001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Plaċebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Plaċebo (N=153)
<b>Numru kumulattiv ta' ġimghat b' AAS7 = 0 bejn il-linja bażi u l-ġimgha 12</b>				
CI ta' 95% (SE)	8.43 (0.274)	6.72 (0.330)	8.81 (0.308)	6.68 (0.343)
Proporzjon tar-rati	1.25		1.32	
(CI ta' 95%)	(1.12, 1.41)		(1.17, 1.49)	
Valur p	<0.001		<0.001	
Medja LS: Medja tal-inqas kwadri (least squares mean), SE: żball standard (standard error), CFB: bidla mil-linja bażi (change from baseline), CI: interval ta' kunfidenza (confidence interval), Valur p: valur p ta' naħa waħda, UAS7: punteġġ tal-attività tal-urtikarja ta' kull ġimgha (weekly urticaria activity score), punteġġ ISS7: punteġġ tas-severità tal-ħakk ta' kull ġimgha (weekly itch severity score), HSS7: punteġġ ta' severità tal-horriqija ta' kull ġimgha (weekly hive severity score), DLQI: indiċi tal-kwalità tal-ħajja fid-dermatoloġija (dermatology life quality index), AAS7: punteġġ tal-attività tal-anġjoedema ta' kull ġimgha (weekly angioedema activity score).				
<sup>a</sup> Il-punti finali kollha b'p nominali fuq naħa waħda <0.001				
<sup>b</sup> Punt finali wieħed mill-ġimgha 2 (il-punti finali l-oħra kollha huma mill-ġimgha 12)				

**Figura 1 Bidla medja mil-linja bażi fl-UAS7 sal-ġimgha 12 f' REMIX-1 u REMIX-2 (data osservata)**



b.i.d. = darbtejn kuljum

Analizijiet tas-sottogruppi wrew benefiċċju konsistenti tat-trattament b' remibrutinib fuq il-plaċebo fis-sottogruppi kollha inkluż l-esponenti preċedenti għal bijoloġiċi anti-IgE u l-livell totali ta' IgE.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Rhapsido f' waħda jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fis-CSU (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Remibrutinib jiġi assorbit malajr u jilħaq is- $C_{max}$  fid-demm madwar siegħa wara d-doża fid-doži kollha studjati (0.5 mg sa 600 mg). L-assorbiment huwa kkunsidrat li huwa fil-biċċa l-kbira komplut (86.9%). Il-bijodisponibilità orali assoluta hija ta' 33.8%.

### L-effett tal-ikel

L-AUC ta' remibrutinib żdiedet bi 33% u s- $C_{max}$  naqset b'5%, rispettivament, b' ikla b'ħafna xaħam meta mqabbla mal-istat ta' sawm wara l-ġħoti ta' remibrutinib. Remibrutinib jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 4.2).

## Distribuzzjoni

Remibrutinib jiġi distribwit faċilment liċ-ċelloli tad-demem bi proporzjon ta' demem għall-plażma ta' 0.813. L-irbit mal-proteini tal-plażma jammonta għal 95.4% mingħajr dipendenza fuq il-konċentrazzjoni. Abbażi ta' *data* miġbura minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (PopPK, population pharmacokinetic), il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien ta' 58 litru (kompartiment ċentrali) u 1 180 litru (kompartiment periferali).

## Bijotrasformazzjoni

Remibrutinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4, u dan iwassal għall-formazzjoni ta' 18-il metabolit inattiv, kollha f'ammonti baxxi fiċ-ċirkolazzjoni. Remibrutinib kien l-aktar kompost abbondanti fid-demem (16.7%).

## Studji in vitro

Il-metabolizmu ta' CYP *in vitro* huwa mmexxi l-aktar minn CYP3A4. Id-*data in vitro* wriet li remibrutinib huwa substrat ta' P-gp.

## Eliminazzjoni

Remibrutinib għandu half-life medja ta' eliminazzjoni li tvarja bejn siegħa u sagħtejn fi stat fiss. It-tneħħija orali apparenti medja fi stat fiss (CL<sub>ss</sub>/F), kif determinat mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, hija ta' 160 litru/siegħa. Wara l-għoti ġol-vini ta' 100 mg [14C]-remibrutinib, l-eskrezzjoni ta' radjuattività (remibrutinib u metaboliti) kienet ta' madwar 72.9% tad-doża amministrata fl-ippurgar u 27.1% fl-awrina. L-eskrezzjoni mill-kliewi ta' remibrutinib mhux mibdul wara l-għoti orali kienet taħt il-1% tad-doża.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' remibrutinib fi stat fiss hija bejn wieħed u ieħor lineari fil-medda tad-doża totali ta' kuljum ta' 10 sa 200 mg.

## Relazzjoni(-għet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

*Data* farmakokinetika u farmakodinamika (PK/PD) klinika stmat okkupanza ta' BTK ta'  $\geq 96\%$  fid-demem miżmuma matul il-ġurnata kollha b'remibrutinib 25 mg darbtejn kuljum.

## Popolazzjonijiet speċjali

L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li m'hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età (18 sa 80 sena), is-sess (63.5% nisa u 36.5% irġiel), ir-razza/etniċità (59.3% Mhux Asjatiċi, 8.8% Ċiniżi Kontinentali, 12.2% Gappuniżi u 19.7% Asjatiċi Ohra) u l-piż tal-ġisem (39 sa 162 kg; medja 74.8 kg) fuq il-PK ta' remibrutinib.

## Indeboliment tal-kliewi

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' remibrutinib ma ġewx evalwati fi studju kliniku ddedikat. F'analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, ma għet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinifikanti bejn it-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi u l-farmakokinetika ta' remibrutinib. Fl-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, kien hemm 19.3%, 2.2% u 0.1% tal-individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat u sever, rispettivament.

### Indeboliment tal-fwied

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' remibrutinib fi stat fiss ždiedu b' 1.85 darbjet u 2.15 darbjet f' individwi b' indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh klassi A), 1.65 darbjet u 2.07 darbjet f' individwi b' indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B), u 1.99 darbjet u 3.12 darbjet f' individwi b' indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh klassi C), rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b' funzjoni tal-fwied normali wara doża orali ta' 25 mg remibrutinib darbtejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda bidla fl-irbit mal-proteini ta' remibrutinib f' individwi b' indeboliment tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b' funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjoni 4.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku b' remibrutinib f' pazjenti taħt it-18-il sena.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Remibrutinib inibixxa r-risponsi primarji tal-antikorpi fi studji farmakoloġiċi fuq il-ġrieden u žied il-hin tal-fsada mid-denb tal-firien f' valutazzjonijiet tal-emostasi. Dawn l-osservazzjonijiet, li seħħew f' esponimenti farmakoloġikament u klinikament rilevanti, tqiesu relatati mal-effetti ta' remibrutinib fuq funzjonijiet speċifiċi taċ-ċelluli B u tal-plejlits, rispettivament. Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u fototossicità, ma juri l-ebda periklu speċjali ieħor għall-bnedmin.

### Tossicità għar-riproduzzjoni

Fi studji dwar l-iżvilupp embrijufetali (EFD, embryo-foetal development) fi fniek tqal, seħħew žieda fil-malformazzjonijiet esterni tal-fetu (għajnejn miftuħa/opaki, xedaq žgħir, iperflessjoni tar-riġlejn ta' quddiem) u tossicità għall-omm (konsum ta' ikel imnaqqas b' mod temporanju u sinjali kliniċi avversi) f' madwar 141 darba d-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, maximum recommended human dose) ta' 25 mg darbtejn kuljum b' margni ta' sigurtà bbażat fuq il-livell mingħajr effett avvers osservat (NOAEL, no observed adverse effect level) ta' 23 darba l-MRHD ta' 25 mg darbtejn kuljum ibbażat fuq l-AUC. Is-sejbiet fuq il-fetu tqiesu li mhux probabbli li jkunu sekondarji għat-tossicità għall-omm. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-EFD fil-firien, b' margni ta' sigurtà bbażat fuq in-NOAEL ta' 126 darba f' termini ta' AUC fi stat fiss meta mqabbel mal-esponiment uman fl-MRHD.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid (PPND, pre- and postnatal development) fil-firien, remibrutinib ikkaġuna effetti avversi li affettwaw l-animali materni (moribondità u sinjali kliniċi ta' tossicità, tul ta' ġestazzjoni kemxejn itwal) u l-frieħ sal-ewwel jum tat-treddiġħ (numru medju kemxejn oghla ta' frieħ imwiela mejta, frieħ li mietu jew kienu neqsin u daqs medju iżgħar tal-boton), b' margni ta' sigurtà bbażat fuq in-NOAEL għall-ommijiet u l-frieħ ta' madwar 67 darba l-MRHD ta' 25 mg darbtejn kuljum ibbażat fuq l-AUC. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers li žviluppa fl-età adulta għall-frieħ superstiti.

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien, remibrutinib ma kellux impatt fuq il-fertilità fil-firien nisa jew irġiel sal-esponimenti massimi li jistgħu jinkisbu ta' 79 u 15-il darba oghla minn MRHD ta' 25 mg darbtejn kuljum ibbażat fuq l-AUC.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol  
Microcrystalline cellulose  
Copovidone  
Croscarmellose sodium  
Sodium stearyl fumarate  
Sodium lauryl sulfate

#### Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol  
Macrogol 4000  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide isfar (E172)  
Iron oxide aħmar(E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Rhapsido jiġi f' folji tal-PA/alu/PVC/alu (polyamide/aluminju/polyvinylchloride/aluminium) mgħottija bil-fojl tal-aluminju fuq wara u huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30, 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/26/2024/001-003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Is-Slovenja

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rhapsido 25 mg pilloli miksija b'rita  
remibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg remibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali  
Taqsamx, tghaffiġx u tomghodx.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/26/2024/001  
EU/1/26/2024/002  
EU/1/26/2024/003

30 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rhapsido 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rhapsido 25 mg pilloli  
remibrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Rhapsido 25 mg pilloli miksija b'rita remibrutinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effetti sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rhapsido u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rhapsido
3. Kif għandek tiehu Rhapsido
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rhapsido
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Rhapsido u għalxiex jintuża

Rhapsido fih is-sustanza attiva remibrutinib, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejħa inibituri tat-tyrosine kinase ta' Bruton (BTK, Bruton's tyrosine kinase).

Rhapsido jintuża biex jittratta adulti b'urtikarja spontanja kronika (fit-tul) (CSU, chronic spontaneous urticaria) meta trattament b'antistamini ma jaħdimx tajjeb biżżejjed.

F'persuni b'CSU, is-sintomi jistgħu jseħħu meta s-sistema immunitarja (id-difiżi naturali tal-ġisem) issir attiva żżejjed. Ċerti ċelluli immunitarji jattivaw proteina msejħa tyrosine kinase ta' Bruton, li tikkawża horriqija, ħakk u/jew nefħa. Remibrutinib jaħdem billi jimblokka l-BTK li jgħin iwaqqaf liċ-ċelluli immunitarji milli jsiru attivi żżejjed u jnaqqas l-infjammazzjoni, u b'hekk jagħmel is-sintomi ta' CSU inqas frekwenti u inqas severi.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rhapsido

##### Tihux Rhapsido

- jekk inti allergiku għal remibrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rhapsido:

- jekk għandek jew qatt kellek tbengil jew fsada mhux tas-soltu, jew qed tiehu xi mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li jkollok fsada. Ara sezzjoni "Mediċini oħra u Rhapsido" hawn taħt.
- jekk dan l-aħħar kellek xi kirurgija jew qed tippjana li jkollok kirurgija. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tieqaf tiehu Rhapsido għal ftit żmien qabel (3 sa 7 ijiem) u wara (3 sa 7 ijiem) il-kirurgija tiegħek.

- jekk dan l-aħħar ħadt tilqima jew qed tippjana li tieħu tilqima. Ċerti tipi ta' vaċċini (magħrufa bħala vaċċini hajjin jew hajjin attenwati) mhumiex rakkomandati li jintużaw waqt it-trattament b'Rhapsido.
- jekk ħadt, jew qed tippjana li tieħu xi tip ieħor ta' vaċċin (magħruf bħala vaċċin mhux haj), it-tabib tiegħek jista' jitolbok tieqaf tieħu Rhapsido għal ġimgħa qabel u ġimagħtejn wara t-tilqima.
- jekk qed tieħu xi mediċini oħra għax dawn jistgħu jinteraġixxu ma' Rhapsido. Ara s-sezzjoni "Mediċini oħra u Rhapsido" hawn taħt.

### **Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt it-18-il sena. Din ma ġietx studjata f' dan il-grupp ta' etajiet.

### **Mediċini oħra u Rhapsido**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluż mediċini miksuba mingħajr riċetta.

Rhapsido jista' jwassal biex joħroġlok id-demmm aktar faċilment. Dan ifisser li għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini jew supplimenti oħra li jżidu r-riskju li jkollok fsada (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet" hawn fuq). Dan jinkludi kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin:

- mediċini użati biex itaffu l-uġiġħ, inaqqsu d-deni jew jipprevjenu l-emboli tad-demmm, bħal acetylsalicylic acid.
- mediċini użati biex jitrattaw emboli tad-demmm, bħal clopidogrel.
- mediċini użati biex iraqqu d-demmm, bħal warfarin.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin peress li dawn jistgħu jżidu ir-riskju ta' effetti sekondarji ta' Rhapsido, jew Rhapsido jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji tagħhom:

- mediċini użati biex jitrattaw l-infezzjoni tal-HIV, bħal ritonavir.
- mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb, bħal digoxin.
- mediċini użati biex jitrattaw kolesterol għoli, bħal rosuvastatin.
- mediċini użati għal sedazzjoni jew disturbi fl-irqad, bħal midazolam.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin peress li dawn jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Rhapsido:

- mediċini użati biex jitrattaw ċerti tipi ta' aċċessjonijiet, bħal carbamazepine.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk dan l-aħħar ħadt tilqima jew qed tippjana li tieħu tilqima (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet" hawn fuq).

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. It-trattament b'Rhapsido mhumiex rakkomandat waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-tqala). Dan għaliex studji f'animali wrew li Rhapsido jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-guf.

Treddax waqt it-trattament b'Rhapsido u għal ġimgħa wara li twaqqaf it-trattament, għax mhux magħruf jekk Rhapsido jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (kontroll tat-tqala) waqt it-trattament b'Rhapsido u għal mill-inqas ġimgħa wara li twaqqaf it-trattament. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Rhapsido m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **Rhapsido fih is-sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

### **3. Kif ghandek tiehu Rhapsido**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 25 mg darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija.

- Ibla' l-pillola shiħa bl-ilma.
- Taqsamx, tgħaffiġx u tomghodx il-pillola qabel tiblagħha għax dan jista' jbidel kemm medicina tidhol f'gismek.
- Biex tgħinek tiftakar tiehu Rhapsido, ħudu fl-istess hin kuljum.
- Rhapsido jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### **Rhapsido u kirurgija**

Għid lit-tabib tiegħek jekk għamilt kirurgija dan l-aħħar jew qed tippjana li tagħmel kirurgija. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tieqaf tiehu Rhapsido għal 3 sa 7 ijiem qabel u 3 sa 7 ijiem wara kwalunkwe proċedura medika jew kirurgika ppjanata.

### **Jekk tiehu Rhapsido aktar milli support**

Jekk tiehu aktar Rhapsido milli support, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk jgħidulek biex tmur l-isptar, hu l-pakkett tal-pilloli u dan il-fuljett miegħek.

### **Jekk tinsa tiehu Rhapsido**

Jekk tinsa tiehu doża għandek tiehu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu tiegħek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Rhapsido**

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Rhapsido, is-sintomi tas-CSU tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu. Tiqafx tiehu Rhapsido sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji kollha li ġejjin huma ħfief għal moderati.

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- Infezzjonijiet fl-immieħer u fil-grizmejn (infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq)

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- Infezzjoni bil-virus tal-herpes
- Uġiħ ta' ras
- Tbenġil
- Ponot żgħar ħomor taħt il-ġilda (petekji)
- Tbenġil taħt il-ġilda (kontużjoni)
- Post li jnixxi d-demm taħt il-ġilda b'roqgħa blu jew vjola (ekkimozi)
- Awrina roża jew kannella/demm fl-awrina (ematurja)
- Dardir (nawsja)

- Uġiġh addominali
- Uġiġh fid-dahar
- Deni

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Fsada mill-immieher (epistassi)
- Ponot vjola jew kannella fl-aħmar fuq il-ġilda (purpura)
- Roqgħa ċatta u ħamra tgħajjat fl-abjad tal-ġhajj (fsada konguntivali)
- Fsada fil-ħanek (fsada ġingivali)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Rhapsido**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Rhapsido**

- Is-sustanza attiva hija remibrutinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' remibrutinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol, microcrystalline cellulose, copovidone, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, sodium lauryl sulfate. Il-kisja tal-pillola hija magħmula minn polyvinyl alcohol, macrogol 4000, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172).

### **Kif jidher Rhapsido u l-kontenut tal-pakkett**

Rhapsido jiġi bħala pilloli miksija b'rita ta' 25 mg. Il-pilloli huma sofor ċari, tondi u kkurvati. Għandhom "LV" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra. Id-dijametru tal-pillola huwa madwar 7 mm.

Rhapsido jiġi f'folji u huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30, 60 jew 180 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Is-Slovenja

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.