

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Rhapsido 25 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg remibrutiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo rumena okrogla zaobljena filmsko obložena tableta premera od 6,7 do 7,6 mm z vtisnjeno oznako LV na eni strani in logotipom družbe na drugi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Rhapsido je indicirano za zdravljenje kronične spontane urtikarije (KSU) pri odraslih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z antihistaminiki H1.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem kronične spontane urtikarije.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek remibrutiniba je 25 mg, ki ga bolnik vzame peroralno dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer.

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov remibrutiniba, mu je treba naročiti, naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu in naj ne jemlje dodatnih odmerkov, da bi nadomestil enega ali več izpuščenih odmerkov.

Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, občasno ponovno ocenijo, ali je treba z zdravljenjem nadaljevati. Pri bolnikih, ki se po 24 tednih na zdravljenje KSU ne odzovejo, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

#### Začasna prekinitev zdravljenja

Glede na vrsto kirurškega posega in tveganje za krvavitev je priporočeno, da bolnik prekine jemanje remibrutiniba za obdobje od 3 do 7 dni pred posegom in 3 do 7 dni po njem (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih (starih  $\geq 65$  let) posebno prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). O uporabi remibrutiniba pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je na voljo le malo podatkov.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba remibrutiniba ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Rhapsido se ne sme uporabljati pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let, zaradi neznanega morebitnega vpliva na dozorevanje humoralne imunosti (na primer na nastajanje zaščitnih imunoglobulinov in spominskih celic B).

Varnost in učinkovitost remibrutiniba pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Remibrutinib je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba naročiti, naj tableto pogoltnejo celo z nekaj vode. Da se zagotovi pravilen vnos celotnega odmerka, se tablet ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Tveganje za krvavitve

Pri bolnikih, ki so prejeli remibrutinib, so se pojavljale blage do zmerne mukokutane krvavitve. Dogodki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili povezani s podkožnimi krvavitvami (podplutbami), kot so petehije in kontuzije (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki remibrutinib prejemajo skupaj z antitrombotičnimi učinkovinami, je tveganje za krvavitve lahko povečano. Pri sočasni uporabi antitrombotičnih zdravil z remibrutinibom je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če pride do znakov in simptomov, ki nakazujejo na hujšo krvavitev. Pri sumu na hujšo krvavitev je treba zdravljenje z remibrutinibom prekiniti. Po izboljšanju stanja se lahko zdravljenje nadaljuje, če so pričakovane koristi zdravljenja večje od tveganja.

Glede na vrsto kirurškega posega in tveganje za krvavitev je priporočeno, da bolnik prekine jemanje remibrutiniba za obdobje od 3 do 7 dni pred posegom in 3 do 7 dni po njem (glejte poglavje 4.2).

#### Cepljenje

Varnosti uporabe remibrutiniba sočasno z živimi ali živimi atenuiranimi cepivi niso preučevali, zato cepljenje z živim ali živim atenuiranim cepivom v času zdravljenja z remibrutinibom ni priporočeno (glejte poglavje 4.5).

Varnost uporabe remibrutiniba sočasno z neživimi cepivi je bila proučena, tako da je neživa cepiva mogoče dajati v času zdravljenja z remibrutinibom. Za optimizacijo imunskega odziva na neživa cepiva je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z remibrutinibom (v obdobju od 1 tedna pred načrtovanim cepljenjem do 2 tedna po cepljenju) (glejte poglavje 4.5).

### Interakcije

Remibrutinib je substrat encima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4), zato obstaja možnost interakcije z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4 ali vplivajo na njegovo aktivnost (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 poveča izpostavljenost remibrutinibu in lahko zato poveča tveganje za neželene učinke remibrutiniba. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A4 zmanjša izpostavljenost remibrutinibu in lahko zato zmanjša učinkovitost remibrutiniba. Sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pri uporabi remibrutiniba s substrati P-glikoproteina (P-gp) ali s substrati proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) z nizkim terapevtskim indeksom je priporočeno pogostejše spremljanje bolnikov glede pojavljanja možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

### Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Remibrutinib se presnavlja predvsem s CYP3A4.

### Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo remibrutiniba v krvi

#### Zaviralci CYP3A4

Sočasni uporabi remibrutiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi ritonavirja, močnega zaviralca CYP3A4/P-gp, je prišlo do 4,3-kratnega povečanja površine pod krivuljo (AUC - area under the curve) in do 3,3-kratnega zvišanja  $C_{max}$  remibrutiniba.

### Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo remibrutiniba v krvi

#### Induktorji CYP3A4

Sočasni uporabi remibrutiniba z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati. Sočasna uporaba karbamazepina (močnega do zmernega induktorja CYP3A4) je zmanjšala izpostavljenost remibrutinibu v krvi za 74 % ( $C_{max}$ ) oziroma za 78 % (AUC).

### Učinkovine, pri katerih lahko remibrutinib spremeni plazemske koncentracije

#### Substrati/zaviralci prenašalcev

Pogostejše spremljanje bolnikov glede pojavljanja možnih neželenih učinkov je priporočeno pri uporabi remibrutiniba s substrati P-gp in BCRP z nizkim terapevtskim indeksom, zlasti s tistimi, pri katerih lahko že majhna sprememba koncentracije povzroči neželene učinke. Pri sočasni uporabi digoksina (substrata P-gp z nizkim terapevtskim indeksom) z remibrutinibom je prišlo do 1,4-kratnega povečanja AUC in do 2,1-kratnega zvišanja  $C_{max}$  digoksina. Pri sočasni uporabi rosuvastatina (substrata BCRP, ki nima nizkega terapevtskega indeksa) z remibrutinibom je prišlo do 1,7-kratnega povečanja AUC in do 1,6-kratnega zvišanja  $C_{max}$  rosuvastatina.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil je odmerjanje remibrutiniba (100 mg dvakrat na dan) vplivalo na farmakokinetiko midazolama (občutljivega substrata CYP3A4) in povzročilo povečanje AUC midazolama za 43 % in zvišanje njegove  $C_{max}$  za 27 %. Vpliv kliničnih odmerkov remibrutiniba (25 mg dvakrat na dan) ni raziskan in se lahko razlikuje od prej navedenega. Remibrutiniba se ne sme uporabljati sočasno s substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (kot so ciklosporin, takrolimus, digoksin, varfarin in karbamazepin).

#### Peroralni kontraceptivi

Pri sočasni uporabi remibrutiniba ni pričakovati neželenega vpliva na učinkovitost peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel (substrata CYP3A4), saj se izpostavljenost tema učinkovinama ni zmanjšala ob uporabi remibrutiniba 100 mg dvakrat na dan (prišlo je do 1,28-kratnega oziroma 1,36-kratnega zvišanja  $C_{max}$  in do 1,16-kratnega oziroma 1,39-kratnega povečanja AUC).

#### Vpliv remibrutiniba na imunski odziv na cepiva

O učinkih živih ali živih atenuiranih cepiv pri bolnikih, ki prejemajo remibrutinib, podatkov ni na voljo. Teh cepiv se ne sme uporabljati sočasno z remibrutinibom (glejte poglavje 4.4).

Glede na izide študije imunskega odziva na cepljenje pri zdravih prostovoljcih je v času zdravljenja z remibrutinibom mogoče dajati neživa cepiva. Za optimizacijo imunskega odziva na neživa cepiva je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z remibrutinibom (v obdobju od 1 tedna pred načrtovanim cepljenjem do 2 tedna po cepljenju).

#### Študija imunskega odziva na cepljenje

V s placebom nadzorovani študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli remibrutinib 100 mg dvakrat na dan, imunski odziv na neživa cepiva ni bil bistveno okrnjen, če so odmerjanje remibrutiniba prekinili v obdobju od 1 tedna pred cepljenjem do 2 tedna po cepljenju. Nепrekinjeno sočasno zdravljenje z remibrutinibom pa je bilo povezano s 60 % zmanjšanjem deleža bolnikov z odzivom na od limfocitov T neodvisno polisaharidno cepivo PPV23, z 21 % zmanjšanjem IgG odziva na cepivo s hemocianinom morskega polža (KLH - keyhole limpet haemocyanin, ki je od limfocitov T odvisen neoantigen), s primerljivimi stopnjami odzivov (zmanjšanje za 1 do 14 %) na 3 od 4 antigenov cepiva proti gripi (od limfocitov T odvisno cepivo) in s 27 % zmanjšanjem stopnje odziva na 1 od 4 antigenov gripe.

#### Vpliv remibrutiniba na antitrombotične učinkovine

Podatkov o sočasni uporabi remibrutiniba z antikoagulantni ni na voljo. Pretehtati je treba razmerje med tveganji in koristmi sočasne uporabe antitrombotikov in remibrutiniba (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Spolno aktivne ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode z manj kot 1 % možnostjo za neželena nosečnost) v času zdravljenja z remibrutinibom in še najmanj 1 teden po prejemu zadnjega odmerka. Ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da so študije na živalih pokazale škodljivo delovanje remibrutiniba na plod v razvoju (glejte poglavje 5.3).

## Nosečnost

Podatkov o uporabi remibrutiniba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Rhapsido ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

## Dojenje

Ni znano, ali se remibrutinib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z remibrutinibom in še v tednu po prejemu zadnjega odmerka je treba prenehati z dojenjem.

## Plodnost

Podatkov o vplivu remibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri podganjih samcih in samicah niso opazili neželenega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Rhapsido nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so okužbe zgornjih dihal (14,7 %), kot sta nazofaringitis (6,6 %) in influenza (2,5 %).

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V posameznem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pri tem so ustrezne kategorije pogostnosti za posamezne neželene učinke opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

## Preglednica 1 Neželeni učinki\*

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal <sup>1</sup>	zelo pogosti
	okužbe s herpesvirusi <sup>2</sup>	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
Žilne bolezni	podplutba petehije kontuzija <sup>3</sup> ekhimoz purpura	pogosti pogosti pogosti pogosti občasni
	krvavitev hematurija krvavitev iz nosu veznična krvavitev krvavitev dlesni	pogosti pogosti občasni občasni občasni
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	bolečine v trebuhu	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vročina	pogosti
<p>* 24-tedenski s placebom nadzorovani študiji faze III pri bolnikih s kronično spontano urtikarijo.</p> <p><sup>1</sup> Okužbe zgornjih dihal vključujejo naslednje izbrane izraze: okužba zgornjih dihal, akutni sinuzitis, kronični sinuzitis, influenza H1N1, influenza, laringitis, nazofaringitis, faringitis, streptokokni faringitis, faringotonzilitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, bakterijski tonzilitis, bakterijska okužba zgornjih dihal, virusna okužba zgornjih dihal.</p> <p><sup>2</sup> Okužbe s herpesvirusi vključujejo naslednje izbrane izraze: herpes simpleks, herpes zoster, oralni herpes.</p> <p><sup>3</sup> Kontuzija vključuje naslednje izbrane izraze: kontuzija, povečana nagnjenost k podplutbam, hematoma.</p>		

Pri bolnikih, ki so se v študijah REMIX-1 in REMIX-2 zdravili do 52 tednov, je varnostni profil remibrutiniba ostal skladen z neželenimi učinki, ki so navedeni v preglednici 1.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Mukokutane krvavitve*

Po sklopu združenih podatkov iz 24-tedenskega s placebom nadzorovanega, dvojno slepega obdobja zdravljenja (v študijah faze III REMIX-1 in REMIX-2) je do mukokutanih krvavitev (navedene so v preglednici 1 pod »Žilne bolezni«) prišlo pri 7,8 % bolnikov, ki so prejeli remibrutinib. Dogodki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili povezani s podkožnimi krvavitvami (podplutbami): petehijami (3,8 %) in kontuzijami (2,3 %). Na splošno so bili pri bolnikih, ki so prejeli remibrutinib, ti dogodki izraženi blago (v 92,0 %) oziroma zmerno (v 8,0 %). Mediana časa do nastopa je bila 25 dni, mediana trajanja pa 22 dni. V vseh primerih so težave izzvenele spontano brez dodatnega zdravljenja. Povezave med pojavljanjem mukokutane krvavitve in znižanim številom trombocitov niso opazili. V kliničnih študijah ni bila dovoljena sočasna uporaba remibrutiniba in antikoagulacijskih zdravil, dovoljena pa je bila sočasna uporaba zaviralca agregacije trombocitov (acetilsalicilne kisline ( $\leq 100$  mg/dan) ali klopidozola ( $\leq 75$  mg/dan)) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med bolniki, ki so prejeli remibrutinib, je pri 0,5 % bolnikov prišlo do mukokutane krvavitve, zaradi katere so ukiniteli zdravljenje z remibrutinibom, pri 1,0 % bolnikov pa so začasno prekinili zdravljenje z remibrutinibom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah faze I pri z remibrutinibom v odmerkih do 600 mg na dan niso opazili neželenih učinkov, zaradi katerih bi morali zmanjšati odmerek. Znakov in simptomov prevelikega odmerjanja remibrutiniba niso opredelili in za preveliko odmerjanje remibrutiniba ni specifičnega zdravljenja.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA60

#### Mehanizem delovanja

Remibrutinib je selektiven zaviralec Brutonove tirozin kinaze (BTK), ki tvori kovalentno vez s cisteinskim ostankom na aktivnem mestu BTK, kar povzroči dolgotrajno inaktivacijo BTK. Remibrutinib dosega terapevtski učinek pri KSU z zaviranjem degranulacije mastocitov in bazofilcev in s tem tudi sproščanja histamina in drugih provnetnih mediatorjev, ki ga sicer sprožijo patogeni imunoglobulini IgE ali IgG, usmerjeni proti receptorju FcεRI ali proti IgE.

#### Farmakodinamični učinki

##### Elektrofiziologija srca

Predviden vpliv remibrutiniba na podaljšanje intervala QTc so ocenili s pomočjo analize razmerja med koncentracijo in trajanjem intervala QTc. Zgornja meja 90 % intervala zaupanja predvidene povprečne spremembe trajanja intervala QTcF je bila manj kot 10 milisekund ob pričakovani C<sub>max</sub> pri supratherapevtski izpostavljenosti zdravilu. Pri odmerjanju remibrutiniba v terapevtskem obsegu torej ni pričakovati klinično pomembnega podaljšanja intervala QTcF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost remibrutiniba so ocenjevali v dveh identičnih multicentričnih randomiziranih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (REMIX-1 in REMIX-2) pri odraslih z nezadostno urejeno kronično spontano urtikarijo (KSU) kljub zdravljenju z antihistaminiki H1 druge generacije.

V študijah REMIX-1 in REMIX-2 so bolnike randomizirali v razmerju 2:1, tako da so prejeli bodisi remibrutinib 25 mg ali placebo dvakrat na dan peroralno 24 tednov v obdobju dvojno slepega zdravljenja, nato pa so nadaljevali zdravljenje v 28-tedenskem obdobju odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli remibrutinib 25 mg dvakrat na dan.

Skupno so v študijah REMIX-1 in REMIX-2 vključili 925 odraslih z diagnozo KSU, ki kljub zdravljenju z običajnim odmerkom antihistaminika H1 druge generacije ni bila zadostno urejena, opredeljena pa je bila s prisotnostjo srbeža in urtik v trajanju  $\geq 6$  zaporednih tednov. Vsi vključeni bolniki so morali v zadnjih 7 dneh pred randomizacijo imeti tedensko oceno aktivnosti urtikarije (UAS7 - weekly urticaria activity score)  $\geq 16$  (v razponu od 0 do 42), tedensko oceno izraženosti srbeža (ISS7 - weekly itch severity score)  $\geq 6$  (v razponu od 0 do 21) in tedensko oceno izraženosti urtik (HSS7 - weekly hives severity score)  $\geq 6$  (v razponu od 0 do 21). Poleg prejemanja stabilnega odmerka antihistaminika H1 druge generacije (osnovno zdravljenje) so bolniki lahko po potrebi uporabljali še enega od antihistaminikov H1 druge generacije (kot rešilno zdravilo) v odmerkih do 4-kratnika običajnega odmerka. V ti dve študiji niso smeli biti vključeni bolniki z dokazano klinično pomembno srčno-žilno boleznijo, s pomembnim tveganjem za krvavitve, z motnjami strjevanja krvi, s prisotno kronično ali ponavljajočo se okužbo, s kronično ali akutno boleznijo jeter z dokazano prisotnim hepatitisom C ali B, z anamnezo bolezni ledvic, anamnezo gastrointestinalne krvavitve ali anamnezo malignoma v zadnjih 5 letih.

Demografske in izhodiščne karakteristike so bile na splošno enakomerno razporejene po vseh študijskih skupinah. V študijah REMIX-1 in REMIX-2 je bila mediana starosti 45 let (od 18 do 79 let) oziroma 41 let (od 18 do 81 let), pri čemer je bilo 9,6 % oziroma 7,7 % bolnikov starih  $\geq 65$  let in je bilo 68,3 % oziroma 65,3 % bolnikov ženskega spola. Povprečna ocena UAS7 pri bolnikih je bila 30,28 oziroma 29,99, povprečna ocena ISS7 14,59 oziroma 14,15 in povprečna ocena HSS7 15,69 oziroma 15,84. Ob izhodišču je imelo 63,4 % oziroma 59,1 % bolnikov hudo obliko bolezni (UAS7  $\geq 28$ ), 35,1 % oziroma 38,7 % pa jih je imelo zmerno izraženo bolezen (UAS7  $> 16$  in  $< 28$ ). 51,7 % oziroma 46,6 % bolnikov v študiji REMIX-1 oziroma REMIX-2 je predhodno že imelo angioedem. V študijah REMIX-1 in REMIX-2 68,1 % oziroma 69,2 % bolnikov prej še ni prejelo bioloških zdravil z delovanjem proti protitelesom IgE. Najpogosteje predhodno uporabljeno biološko zdravilo proti protitelesom IgE je bil omalizumab (pri 19,5 % oziroma 19,0 % bolnikov v študijah REMIX-1 in REMIX-2).

V študijah REMIX-1 in REMIX-2 je bilo povprečno trajanje KSU, kot so ga navajali bolniki v vseh študijskih skupinah ob vključitvi v študijo, 6,6 oziroma 5,2 leta, pri čemer je imelo 39,4 % oziroma 29,5 % bolnikov KSU več kot 5 let.

Primarni cilj opazovanja v obeh ključnih študijah je bil:

- absolutna sprememba ocene UAS7 od izhodišča do 12. tedna.

Sekundarni cilji opazovanja v obeh ključnih študijah so bili:

- absolutna sprememba ocen ISS7 in HSS7 od izhodišča do 12. tedna
- delež bolnikov, ki dosežejo dobro urejenost bolezni (UAS7  $\leq 6$ ) v 2. in 12. tednu
- delež bolnikov, ki dosežejo popolno odsotnost srbeža in urtik (UAS7 = 0) v 12. tednu
- delež bolnikov, ki dosežejo indeks DLQI = 0-1 (dermatološki indeks kakovosti življenja, Dermatology Life Quality Index) (da/ne) v 12. tednu
- število tednov z ohranjeno obvladano aktivnostjo bolezni (UAS7  $\leq 6$ ) do 12. tedna
- število tednov brez angioedema z oceno AAS7 = 0 (tedenska ocena aktivnosti angioedema, weekly angioedema activity score) do 12. tedna.

#### Klinični odziv

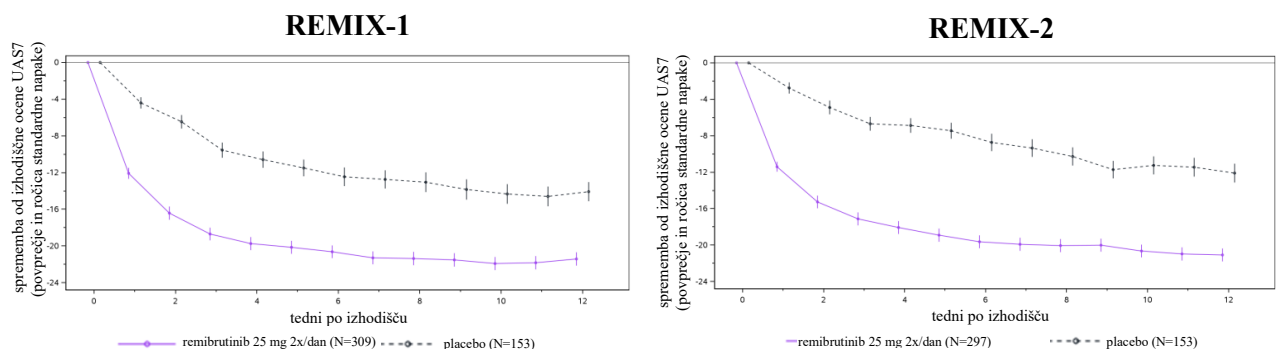
V obeh študijah REMIX-1 in REMIX-2 so bili primarni in vsi sekundarni cilji opazovanja doseženi in so izkazovali statistično značilno in klinično pomembno boljše izide simptomov srbeža in urtik pri bolnikih, ki so prejeli remibrutinib, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Izidi so prikazani v preglednici 2 in na sliki 1.

**Preglednica 2 Izidi za oceno učinkovitosti v študijah REMIX-1 in REMIX-2 v 12. tednu<sup>a,b</sup>**

	Študija REMIX-1		Študija REMIX-2	
	remibrutinib (N=309)	placebo (N=153)	remibrutinib (N=297)	placebo (N=153)
<b>Sprememba ocene UAS7 od izhodišča do 12. tedna</b>				
povprečje najmanjših kvadratov spremembe od izhodišča (SE)	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
razlika povprečja najmanjših kvadratov spremembe od izhodišča v primerjavi s placebom (SE)	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95-odstotni IZ za razliko	-8,45, -4,00		-9,91, -5,46	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Sprememba ocene ISS7 od izhodišča do 12. tedna</b>				
povprečje najmanjših kvadratov spremembe od izhodišča (SE)	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
razlika povprečja najmanjših kvadratov spremembe od izhodišča v primerjavi s placebom (SE)	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95-odstotni IZ za razliko	-3,70, -1,56		-4,29, -2,16	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Sprememba ocene HSS7 od izhodišča do 12. tedna</b>				
povprečje najmanjših kvadratov spremembe od izhodišča (SE)	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
razlika povprečja najmanjših kvadratov spremembe od izhodišča v primerjavi s placebom (SE)	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95-odstotni IZ za razliko	-4,85, -2,36		-5,71, -3,23	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Delež bolnikov z oceno UAS7 ≤6 v 2. tednu</b>				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
razlika zaradi zdravljenja v primerjavi z uporabo placeba (95-odstotni IZ)	30,20 24,30, 36,10		24,55 18,31, 30,80	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Delež bolnikov z oceno UAS7 ≤6 v 12. tednu</b>				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
razlika zaradi zdravljenja v primerjavi z uporabo placeba (95-odstotni IZ)	25,44 16,48, 34,39		27,61 19,14, 36,08	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Delež bolnikov z oceno UAS7 = 0 v 12. tednu</b>				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
razlika zaradi zdravljenja v primerjavi z uporabo placeba (95-odstotni IZ)	20,55 13,35, 27,75		21,60 15,10, 28,10	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Delež bolnikov z odzivom DLQI = 0-1 v 12. tednu</b>				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
razlika zaradi zdravljenja v primerjavi z uporabo placeba (95-odstotni IZ)	17,65 9,14, 26,16		18,21 9,96, 26,45	
vrednost p	<0,001		<0,001	

	Študija REMIX-1		Študija REMIX-2	
	remibrutinib (N=309)	placebo (N=153)	remibrutinib (N=297)	placebo (N=153)
<b>Kumulativno število tednov z oceno UAS7 ≤6 v času od izhodišča do 12. tedna</b>				
povprečje najmanjših kvadratov (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
razmerje stopenj	2,69		3,26	
(95-odstotni IZ)	(2,01, 3,61)		(2,26, 4,71)	
vrednost p	<0,001		<0,001	
<b>Kumulativno število tednov z oceno AAS7 = 0 v času od izhodišča do 12. tedna</b>				
povprečje najmanjših kvadratov (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
razmerje stopenj	1,25		1,32	
(95-odstotni IZ)	(1,12, 1,41)		(1,17, 1,49)	
vrednost p	<0,001		<0,001	
povprečje najmanjših kvadratov: povprečje po metodi najmanjših kvadratov, SE: standardna napaka (standard error), IZ: interval zaupanja; vrednost p: enostranska vrednost p, ocena UAS7: tedenska ocena aktivnosti urtikarije (weekly urticaria activity score), ocena ISS7: tedenska ocena izraženosti srbeža (weekly itch severity score), ocena HSS7: tedenska ocena izraženosti urtik (weekly hive severity score), DLQI: dermatološki indeks kakovosti življenja (dermatology life quality index), ocena AS7: tedenska ocena aktivnosti angioedema (weekly angioedema activity score)				
<sup>a</sup> vsi cilji opazovanja z nominalno enostransko vrednostjo p<0,001				
<sup>b</sup> podatki za en cilj opazovanja so iz 2. tedna (podatki za vse druge cilje opazovanja so iz 12. tedna)				

**Slika 1 Povprečna sprememba tedenske ocene aktivnosti urtikarije (UAS7) od izhodišča do 12. tedna v študijah REMIX-1 in REMIX-2 (dejanski podatki)**



Analiza podatkov po podskupinah je pokazala približno enake koristi zdravljenja z remibrutinibom v primerjavi s placebom po vseh podskupinah, med drugim po podskupinah glede na predhodno izpostavljenost biološkim zdravilom proti protitelesom IgE in koncentracijo celokupnega IgE.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rhapsido za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kronične spontane urtikarije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Remibrutinib se hitro absorbira in doseže najvišjo koncentracijo ( $C_{max}$ ) v krvi približno 1 uro po odmerjanju pri vseh preučevanih odmerkih (od 0,5 mg do 600 mg). Absorpcija velja za skoraj popolno (86,9 %). Absolutna peroralna biološka uporabnost je 33,8 %.

### Vpliv hrane

V primerjavi z odmerjanjem na tešče je bila po zaužitju z obrokom z visoko vsebnostjo maščob AUC remibrutiniba večja za 33 %,  $C_{max}$  pa nižja za 5 %. Remibrutinib je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Remibrutinib se z lahkoto porazdeli med krvne celice z razmerjem koncentracij v krvi in plazmi 0,813. Na beljakovine v plazmi se veže v 95,4 % neodvisno od koncentracije. Po združenih podatkih populacijske farmakokinetične analize (PopPK) je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 58 litrov (za centralni kompartment) oziroma 1180 litrov (za periferni kompartment).

### Biotransformacija

Remibrutinib se presnavlja predvsem s CYP3A4, pri čemer nastaja 18 neaktivnih presnovkov, od katerih so vsi v majhnih količinah prisotni v krvnem obtoku. V krvi je od vseh v največji količini prisoten remibrutinib (16,7 %).

### Raziskave in vitro

*In vitro* je presnova z encimi CYP pretežno odvisna od CYP3A4. Po podatkih raziskav *in vitro* je remibrutinib substrat P-glikoproteina.

### Izločanje

Povprečen razpolovni čas izločanja remibrutiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je med 1 in 2 uri. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je povprečen navidezni peroralni očistek ( $CL_{ss}/F$ ) v stanju dinamičnega ravnovesja 160 litrov/h. Po intravenskem odmerjanju 100 mg s [ $^{14}C$ ] označenega remibrutiniba se je približno 72,9 % radioaktivnosti (remibrutinib in presnovki) izločilo z blatom, 27,1 % pa z urinom. Po peroralnem odmerjanju je izločanje nespremenjenega remibrutiniba skozi ledvice predstavljalo manj kot 1 % danega odmerka.

### Linearnost/nelinearnost

V stanju dinamičnega ravnovesja je farmakokinetika remibrutiniba približno linearna pri odmerjanju skupnega dnevnega odmerka od 10 mg do 200 mg.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Po oceni kliničnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih podatkov se pri odmerjanju remibrutiniba 25 mg dvakrat na dan najmanj 96-odstotna zasedenost BTK v krvi vzdržuje ves dan.

### Posebne skupine bolnikov

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize naslednje karakteristike nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko remibrutiniba: starost (od 18 do 80 let), spol (63,5 % žensk in 36,5 % moških), rasa/etnična pripadnost (59,3 % bolnikov ne-azijskega porekla, 8,8 % pripadnikov celinske Kitajske, 12,2 % Japoncev in 19,7 % pripadnikov drugih azijskih skupin) in telesna masa (od 39 kg do 162 kg; povprečje 74,8 kg).

### Okvara ledvic

Za oceno vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko remibrutiniba niso opravili posebne klinične študije. Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične analize niso ugotovili klinično pomembne povezave med testi delovanja ledvic in farmakokinetiko remibrutiniba. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je imelo 19,3 % oseb blago okvaro ledvic, 2,2 % zmerno in 0,1 % hudo okvaro ledvic.

### Okvara jeter

V stanju dinamičnega ravnovesja so bile vrednosti  $C_{max}$  in AUC remibrutiniba po prejemanju peroralnega odmerka 25 mg dvakrat na dan pri osebah z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) 1,85-krat oziroma 2,15-krat večje, pri osebah z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) 1,65-krat oziroma 2,07-krat večje in pri osebah s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) 1,99-krat oziroma 3,12-krat večje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Vezava remibrutiniba na proteine se pri osebah z okvaro jeter ni razlikovala od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih manj kot 18 let, niso izvedli farmakokinetičnih študij z remibrutinibom.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V farmakoloških študijah na glodalcih je remibrutinib zavrl primarni odziv protiteles, pri ocenjevanju hemostaze pa je pri podganah podaljšal čas krvavitve iz repa. Te ugotovitve, do katerih so prišli pri farmakološko in klinično relevantnih izpostavljenostih, štejejo za povezane z učinkom remibrutiniba na specifične funkcije celic B in trombocitov. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in fototoksičnosti ne kažejo dodatnega posebnega tveganja za človeka.

### Reproduktivna toksičnost

V študijah embriofetalnega razvoja pri brejih samicah kuncev je prišlo do povečane pojavnosti zunanjih razvojnih nepravilnosti pri plodu (odprte/motne oči, premajhne čeljusti, prekomerna fleksija sprednjih okončin) in do maternalne toksičnosti (prehodno zmanjšano uživanje hrane in neželeni klinični znaki) pri odmerjanju približno 141-kratnika največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD - maximum recommended human dose) 25 mg dvakrat na dan z varnostnim robom na osnovi ravni odmerjanja brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level), ki je 23-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka 25 mg dvakrat na dan glede na AUC. Za ugotovitve pri plodu velja, da zelo verjetno niso posledica maternalne toksičnosti. Pri podganah niso opazili vpliva na embriofetalni razvoj pri varnostnem robu na osnovi NOAEL, ki je 126-kratnik glede na AUC v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh pri MRHD.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja (PPND - pre- and postnatal development) pri podganah je remibrutinib povzročal neželene učinke pri materah (znake umiranja in klinične znake toksičnega delovanja, nekoliko podaljšano trajanje gestacije) in pri mladičih do 1. dne laktacije (nekoliko višje povprečno število mrtvorojenih, poginulih ali izgubljenih mladičev in manjša povprečna velikost legla) pri odmerjanju z varnostnim robom na osnovi NOAEL za matere in mladiče, ki je približno 67-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka 25 mg dvakrat na dan glede na AUC. Pri mladičih, ki so preživeli in se razvili v odrasle živali, niso opazili neželenih učinkov.

V študiji plodnosti pri podganah remibrutinib ni vplival na plodnost samic in samcev pri odmerjanju do največje dosegljive izpostavljenosti, kar pomeni 79-kratnik oziroma 15-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka 25 mg dvakrat na dan glede na AUC.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

manitol  
mikrokristalna celuloza  
kopovidon  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev stearilfumarat  
natrijev lavrilsulfat

#### Obloga tablete

polivinil alkohol  
makrogol 4000  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Rhapsido je pakirano v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/polivinilklorida/aluminija (PA/Al/PVC/Al) s podlago iz aluminijaste folije in je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30, 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/26/2024/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rhapsido 25 mg filmsko obložene tablete  
remibrutinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmska tableta vsebuje 25 mg remibrutiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Tablet ne smete lomiti, drobiti ali žvečiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/26/2024/001	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2024/002	60 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2024/003	180 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rhapsido 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Rhapsido 25 mg tablete  
remibrutinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Rhapsido 25 mg filmsko obložene tablete remibrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Rhapsido in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rhapsido
3. Kako jemati zdravilo Rhapsido
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rhapsido
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Rhapsido in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Rhapsido vsebuje učinkovino remibrutinib in sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci Brutonove tirozin kinaze (zaviralci BTK).

Zdravilo Rhapsido uporabljamo za zdravljenje odraslih s kronično (dolgotrajno) spontano urtikarijo (KSU), kadar zdravljenje z antihistaminiki ni dovolj učinkovito.

Pri osebah s kronično spontano urtikarijo se simptomi razvijejo, kadar imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) postane prekomerno aktiven. Nekatere imunske celice aktivirajo beljakovino, imenovano Brutonova tirozin kinaza, ki povzroča srbeče izpuščaje, srbenje in/ali oteklino. Remibrutinib deluje tako, da zavira Brutonovo tirozin kinazo, kar pomaga preprečiti razvoj prekomerne aktivnosti imunskih celic in zmanjšuje vnetje, zaradi česar so simptomi kronične spontane urtikarije manj pogosti in manj izraženi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rhapsido**

##### **Ne jemljite zdravila Rhapsido**

- če ste alergični na remibrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Rhapsido se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste kdaj imeli nenavadne podplutbe ali krvavitve ali če jemljete katero od zdravil, ki bi lahko povečalo tveganje za krvavitve. Glejte spodnje poglavje "Druga zdravila in zdravilo Rhapsido".

- če ste pred kratkim prestali kirurški poseg ali imate načrtovano operacijo. Zdravnik vam bo verjetno naročil, da prenehate jemati zdravilo Rhapsido za kratko obdobje pred posegom (od 3 do 7 dni) in po posegu (od 3 do 7 dni).
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali načrtujete, da se boste cepili. Določenih vrst cepiv, ki jih imenujemo živa ali živa atenuirana (oslabljena) cepiva, ni priporočljivo uporabljati v času zdravljenja z zdravilom Rhapsido. Če ste prejeli ali načrtujete prejem katerega od druge vrste cepiv, ki jih imenujemo neživa cepiva, vam bo zdravnik verjetno naročil, da prenehate jemati zdravilo Rhapsido v času od 1 tedna pred načrtovanim cepljenjem do 2 tedna po cepljenju.
- če jemljete še katero koli drugo zdravilo, ki bi lahko medsebojno delovalo z zdravilom Rhapsido. Glejte spodnje poglavje "Druga zdravila in zdravilo Rhapsido".

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let. Uporaba zdravila v tej starostni skupini ni bila proučena.

### **Druga zdravila in zdravilo Rhapsido**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, kar vključuje tudi zdravila, ki jih dobite brez recepta.

Zdravilo Rhapsido lahko poveča nagnjenost h krvavitvam. To pomeni, da morate povedati zdravniku, če jemljete katero od drugih zdravil ali prehransko dopolnilo, ki povečuje tveganje za krvavitve (glejte zgornje poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"), kar vključuje vsa naslednja zdravila:

- zdravila za lajšanje bolečin, zniževanje zvišane telesne temperature in preprečevanje tvorbe krvnih strdkov, kot je acetilsalicilna kislina,
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje v primeru krvnih strdkov, kot je klopidogrel,
- zdravila, ki zavirajo strjevanje krvi, kot je varfarin.

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila Rhapsido ali pa zdravilo Rhapsido lahko poveča tveganje za neželene učinke teh zdravil:

- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje pri okužbi z virusom HIV, kot je ritonavir,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje težav s srcem, kot je digoksin,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje v primeru zvišanih vrednosti holesterola, kot je rosuvastatin,
- zdravila, ki jih uporabljamo kot pomirjevala in v primeru motenj spanja, kot je midazolam.

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Rhapsido:

- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje določenih vrst epileptičnih napadov, kot je karbamazepin.

Opozorite zdravnika ali farmacevta, če ste bili prek kratkim cepljeni ali načrtujete, da se boste cepili (glejte zgornje poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Rhapsido ni priporočeno uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah, ki lahko zanosijo, in ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (zaščite pred neželjeno nosečnostjo). Študije na živalih so namreč pokazale, da zdravilo Rhapsido lahko škoduje nerojenemu otroku.

V času jemanja zdravila Rhapsido in še en teden po prekinitvi zdravljenja ne smete dojit, ker ni znano, ali zdravilo Rhapsido prehaja v materino mleko.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate v času jemanja zdravila Rhapsido in še najmanj en teden po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (zaščito pred neželjeno nosečnostjo). Z zdravnikom se pogovorite o učinkovitih metodah kontracepcije.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Rhapsido nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo Rhapsido vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **3. Kako jemati zdravilo Rhapsido**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 25-miligramska tableta dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer.

- Tableto pogoltnite celo z nekaj vode.
- Pred zaužitjem tablete ne smete lomiti, drobiti ali žvečiti, ker bi to lahko spremenilo količino zdravila, ki jo sprejmete v telo.
- Da ne boste pozabili vzeti zdravila Rhapsido, ga jemljite vsak dan ob istem času.
- Zdravilo Rhapsido lahko jemljete s hrano ali brez nje.

### **Zdravilo Rhapsido in kirurški posegi**

Povejte zdravniku, če ste pred kratkim prestali kirurški poseg ali imate načrtovano operacijo. Zdravnik vam bo verjetno naročil, da prenehate jemati zdravilo Rhapsido 3 do 7 dni pred načrtovanim medicinskim ali kirurškim posegom in ga ne jemljete še 3 do 7 dni po posegu.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rhapsido, kot bi smeli**

Če vzamete več zdravila Rhapsido, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom. Če vam naročijo, da morate v bolnišnico, s seboj vzemite škatlico tablet in to Navodilo za uporabo.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Rhapsido**

Če ste pozabili vzeti odmerek, vzemite naslednjega ob običajnem času po razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Rhapsido**

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Rhapsido, se simptomi kronične spontane urtikarije lahko ponovijo. Ne prenehajte jemati zdravila Rhapsido, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Vsi spodaj navedeni neželeni učinki so blago do zmerno izraženi.

### **Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe nosu in žrela oziroma grla (okužbe zgornjih dihal)

### **Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba s herpesvirusom
- glavobol
- podplutba
- drobne rdeče pikice na koži (petehije)
- podkožna podplutba (kontuzija)

- podkožna krvavitev v obliki modre ali vijolične lise (ekhimoza)
- rožnato ali rjavo obarvan urin / kri v urinu (hematurija)
- občutek slabosti (navzea)
- bolečine v trebuhu
- bolečine v hrbtu
- zvišana telesna temperatura (vročina)

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- vijolične ali rdečerjave lise na koži (purpura)
- ploščata svetlo rdeča lisa na beločnici očesa (veznična ali konjunktivalna krvavitev)
- krvaveče dlesni (gingivalna krvavitev)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Rhapsido**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in foliji pretisnega omota poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Rhapsido**

- Učinkovina je remibrutinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg remibrutiniba.
- Druge sestavine zdravila so manitol, mikrokristalna celuloza, kopovidon, premreženi natrijev karmelozat, natrijev stearilfumarat, natrijev lavrilsulfat. Obloga tablete je narejena iz polivinil alkohola, makrogola 4000, smukca, titanovega dioksida (E171), rumenega železovega oksida (E172) in rdečega železovega oksida (E172).

### **Izgled zdravila Rhapsido in vsebina pakiranja**

Zdravilo Rhapsido je na voljo v obliki 25-miligramskih filmsko obloženih tablet. Tablete so svetlo rumene, okrogle in zaobljene. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako LV, na drugi pa logotip družbe. Premer tablete je približno 7 mm.

Zdravilo Rhapsido je pakirano v pretisnih omotih in je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30, 60 ali 180 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.