

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rhapsido® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Remibrutinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Hellgelbe, runde, gewölbte Filmtablette mit einem Durchmesser von 6,7 mm bis 7,6 mm, mit der Prägung „LV“ auf der einen Seite und dem Firmenlogo auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rhapsido wird angewendet zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (csU) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Remibrutinib beträgt 25 mg oral zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends.

Wenn ein Patient die Einnahme einer oder mehrerer Dosen von Remibrutinib versäumt, soll der Patient angewiesen werden, die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Zusätzliche Dosen von Remibrutinib sollen nicht eingenommen werden, um die versäumte Dosis oder die versäumten Dosen auszugleichen.

Die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie ist durch die verordnenden Ärzte in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung bei Patienten abubrechen, die nach 24 Wochen auf die Behandlung der csU nicht angesprochen haben.

Unterbrechung der Behandlung

Abhängig von der Art der Operation und dem Blutungsrisiko wird empfohlen, die Einnahme von Remibrutinib für 3 bis 7 Tage vor und für 3 bis 7 Tage nach einer Operation zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 and 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Remibrutinib bei Patienten über 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Remibrutinib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Rhapsido sollte nicht bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren angewendet werden, da die Auswirkungen auf die Reifung der humoralen Immunität (z. B. Bildung von schützenden Immunglobulinen und B-Gedächtniszellen) nicht bekannt sind.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remibrutinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Remibrutinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerstoßen oder zerkaut werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt verabreicht wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Blutungen

Bei Patienten, die mit Remibrutinib behandelt wurden, sind leichte bis mittelschwere mukokutane Blutungen aufgetreten. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Blutergüsse, wie Petechien und Kontusionen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Antithrombotika zusammen mit Remibrutinib erhalten, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Die Risiken und der Nutzen bei gleichzeitiger Verabreichung von Antithrombotika mit Remibrutinib müssen gegeneinander abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine signifikante Blutung hindeuten. Bei Verdacht auf signifikante Blutungen sollte die Behandlung mit Remibrutinib unterbrochen werden. Nach Abklingen der Blutung kann die Behandlung wieder aufgenommen werden, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen das Risiko überwiegt.

Eine Unterbrechung der Behandlung mit Remibrutinib wird für 3 bis 7 Tage vor und für 3 bis 7 Tage nach der Operation empfohlen, je nach Art der Operation und des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.2).

Impfungen

Die Sicherheit von Remibrutinib in Verbindung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebend- oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen wird daher während der Behandlung mit Remibrutinib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Sicherheit von Remibrutinib mit Nicht-Lebendimpfstoffen wurde untersucht, daher können Nicht-Lebendimpfstoffe während der Behandlung mit Remibrutinib verabreicht werden. Um die Immunantwort auf Nicht-Lebendimpfstoffe zu optimieren, sollte eine Unterbrechung der Remibrutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden (von 1 Woche vor der geplanten Impfung bis 2 Wochen nach der Impfung) (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen

Remibrutinib ist ein Substrat des Enzyms Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), daher besteht ein Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 modulieren (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Remibrutinib-Exposition und kann folglich das Risiko für Nebenwirkungen von Remibrutinib erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren verringert die Remibrutinib-Exposition und kann folglich die Wirksamkeit von Remibrutinib verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, Patienten häufiger auf mögliche Nebenwirkungen zu überwachen, wenn Remibrutinib zusammen mit Substraten des P-Glykoproteins (P-gp) und des *Breast Cancer Resistance Proteins* (BCRP) mit geringem therapeutischen Index angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Remibrutinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Blutkonzentration von Remibrutinib erhöhen können

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Remibrutinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren muss vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, einem starken CYP3A4-/P-gp-Inhibitor, führte zu einem 4,3-fachen Anstieg der *Area under the curve* (AUC) und zu einem 3,3-fachen Anstieg der C_{\max} von Remibrutinib.

Wirkstoffe, die die Blutkonzentration von Remibrutinib reduzieren können

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Remibrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A4-Induktoren muss vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin (starker bis mäßiger CYP3A4-Induktor) reduzierte die Exposition von Remibrutinib im Blut um 74 % (C_{\max}) und 78 % (AUC).

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Remibrutinib verändert werden können

Transporter-Substrate/Inhibitoren

Es wird empfohlen, die Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Remibrutinib und P-gp- sowie BCRP-Substraten mit geringem therapeutischen Index häufiger auf mögliche Nebenwirkungen zu überwachen, insbesondere wenn minimale Konzentrationsveränderungen zu Nebenwirkungen führen können. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin (ein P-gp-Substrat mit geringem therapeutischen Index) und Remibrutinib führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der AUC und einem 2,1-fachen Anstieg der C_{\max} von Digoxin. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat ohne geringem therapeutischen Index) und Remibrutinib führte zu einem 1,7-fachen Anstieg der AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{\max} von Rosuvastatin.

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen führte der Einfluss der Anwendung von Remibrutinib (100 mg zweimal täglich) auf die Pharmakokinetik von Midazolam (einem sensitivem CYP3A4-Substrat) zu einem Anstieg der AUC um 43 % und einem Anstieg der C_{\max} von Midazolam um 27 %. Die Wirkung der klinischen Dosis von Remibrutinib (25 mg zweimal täglich) wurde nicht untersucht und könnte sich davon unterscheiden. Remibrutinib sollte nicht bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Substraten mit geringen therapeutischen Indizes (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Digoxin, Warfarin, Carbamazepin) angewendet werden.

Orale Kontrazeptiva

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remibrutinib mit oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel (CYP3A4-Substrate) enthalten, wird kein negativer Einfluss auf die Wirksamkeit von Kontrazeptiva erwartet, da deren Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Remibrutinib 100 mg zweimal täglich nicht vermindert war (1,28- bzw. 1,36-fache Erhöhung der C_{\max} und 1,16- bzw. 1,39-fache Erhöhung der AUC).

Auswirkung von Remibrutinib auf die Immunantwort auf Impfstoffe

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten vor, die Remibrutinib erhalten. Diese Impfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Remibrutinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf einer Studie zur Immunantwort auf Impfungen an gesunden Probanden können Nicht-Lebendimpfstoffe während der Behandlung mit Remibrutinib verabreicht werden. Um die Immunantwort auf Nicht-Lebendimpfstoffe zu optimieren, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Remibrutinib (1 Woche vor einer geplanten Impfung bis 2 Wochen nach der Impfung) in Betracht gezogen werden.

Studie zur Immunantwort auf Impfungen

In einer placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden, die Remibrutinib 100 mg zweimal täglich erhielten, wurde die Immunantwort auf Nicht-Lebendimpfstoffe nicht signifikant beeinträchtigt, wenn Remibrutinib für 1 Woche vor bis 2 Wochen nach der Impfung unterbrochen wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Remibrutinib war jedoch mit einer 60%igen Verringerung der Ansprechraten auf den T-Zell-unabhängigen Polysaccharid-Impfstoff PPV23, einer 21%igen Verringerung der IgG-Antwort auf den Schlitzschnecken-Hämocyanin (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH)-Impfstoff (T-Zell-abhängiges Neoantigen), vergleichbaren Ansprechraten (1%ige bis 14%ige Verringerung) für 3 der 4 Antigene im Influenza-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einer 27%igen Verringerung für 1 der 4 Influenza-Antigene verbunden.

Auswirkung von Remibrutinib auf Antithrombotika

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Remibrutinib mit Antikoagulanzen vor. Die Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Anwendung von Antithrombotika mit Remibrutinib müssen abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 and 4.8).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Remibrutinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (Methoden, bei denen die Schwangerschaftsrate unter 1 % liegt) anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass tierexperimentelle Studien gezeigt haben, dass Remibrutinib für den sich entwickelnden Fötus schädlich ist (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remibrutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Rhapsido während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remibrutinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Remibrutinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Remibrutinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rhapsido hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (14,7 %) wie Nasopharyngitis (6,6 %) und Influenza (2,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen*

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege ¹	Sehr häufig
	Herpesvirus-Infektionen ²	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Bluterguss Petechien Kontusion ³ Ekchymose Purpura	Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich
	Blutung Hämaturie Epistaxis Bindehautblutung Zahnfleischbluten	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Häufig
<p>* 24-wöchige placebokontrollierte Phase-III-Studien in der csU</p> <p>¹ Infektionen der oberen Atemwege umfassen bevorzugte Begriffe: Infektion der oberen Atemwege, akute Sinusitis, chronische Sinusitis, H1N1-Influenza, Influenza, Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Streptokokken-Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, bakterielle Tonsillitis, bakterielle Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege</p> <p>² Herpesvirus-Infektionen umfassen die bevorzugten Begriffe: Herpes simplex, Herpes zoster, oraler Herpes</p> <p>³ Kontusion umfasst die bevorzugten Begriffe: Kontusion, erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Hämatom</p>		

Das Sicherheitsprofil von Remibrutinib bei Patienten, die in REMIX-1 und REMIX-2 bis zu 52 Wochen lang behandelt wurden, entsprach den in Tabelle 1 berichteten Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mukokutane Blutungsereignisse

In der 24-wöchigen placebokontrollierten, doppelblinden Behandlungsphase des gepoolten Datensatzes (Phase-III-Studien REMIX-1 und REMIX-2) traten mukokutane Blutungsereignisse (aufgelistet in Tabelle 1 unter Gefäßerkrankungen) bei 7,8 % der mit Remibrutinib behandelten Patienten auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren im Zusammenhang mit Blutergüssen: Petechien (3,8 %) und Kontusionen (2,3 %). Insgesamt waren bei Patienten, die mit Remibrutinib behandelt wurden, 92,0 % dieser Nebenwirkungen leicht und 8,0 % mittelschwer. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25 Tage und die mediane Dauer 22 Tage. Alle Fälle klangen spontan ohne zusätzliche Behandlung ab. Es wurde kein Zusammenhang zwischen mukokutanen Blutungsereignissen und niedrigen Thrombozytenzahlen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Remibrutinib mit Antikoagulanzen war in klinischen Studien nicht zulässig, aber die gleichzeitige Anwendung mit Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure [≤ 100 mg/Tag] oder Clopidogrel [≤ 75 mg/Tag]) war zulässig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die mit Remibrutinib behandelt wurden, traten mukokutane Blutungen auf, die bei 0,5 % zum Absetzen von Remibrutinib und bei 1,0 %, zur Unterbrechung der Behandlung mit Remibrutinib führten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In den klinischen Phase-I-Studien gab es bei Dosen von bis zu 600 mg Remibrutinib pro Tag keine Hinweise auf dosislimitierende unerwünschte Ereignisse. Anzeichen und Symptome einer Überdosierung von Remibrutinib wurden nicht festgestellt, und es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Remibrutinib.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA60

Wirkmechanismus

Remibrutinib ist ein selektiver Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor, der eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum von BTK bildet. Dies führt zu einer dauerhaften Inaktivierung der BTK. Die therapeutische Wirkung von Remibrutinib bei csU wird durch die Hemmung der Degranulation von Mastzellen und Basophilen erreicht, einschließlich der Freisetzung von Histamin und anderen proinflammatorischen Mediatoren, die durch pathogenes IgE oder IgG, das gegen FcεRI oder IgE gerichtet ist, vermittelt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Die Auswirkungen von Remibrutinib auf die Verlängerung des QTc-Intervalls wurden mittels Konzentrations-QTc-Analyse prognostiziert. Die obere Grenze des 90%-Konfidenzintervalls für die vorhergesagte mittlere Änderung des QTc lag unter 10 ms bei der erwarteten C_{max} bei

supratherapeutischer Exposition. Daher ist bei therapeutischer Dosierung von Remibrutinib keine klinisch signifikante Verlängerung des QTcF-Intervalls zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Remibrutinib wurden in zwei identischen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (REMIX-1 und REMIX-2) bei erwachsenen Patienten mit csU untersucht, die trotz Behandlung mit H1-Antihistaminika der zweiten Generation symptomatisch blieben.

In den Studien REMIX-1 und REMIX-2 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten während der doppelblinden Behandlungsphase 24 Wochen lang entweder 25 mg Remibrutinib oder Placebo zweimal täglich oral. Anschließend folgte eine 28-wöchige offene Behandlungsphase, in der alle Patienten zweimal täglich 25 mg Remibrutinib erhielten.

In REMIX-1 und REMIX-2 wurden insgesamt 925 erwachsene csU-Patienten mit unzureichendem Ansprechen trotz Behandlung mit einer Standarddosis eines H1-Antihistaminikums der zweiten Generation aufgenommen, definiert durch das Vorhandensein von Juckreiz und Nesselsucht für ≥ 6 aufeinanderfolgende Wochen. Alle Patienten mussten in den 7 Tagen vor der Randomisierung einen wöchentlichen Urtikaria-Aktivitäts-Score (UAS7) von ≥ 16 (Bereich 0 bis 42), einen wöchentlichen Score für den Schweregrad des Juckreizes (ISS7) von ≥ 6 (Bereich 0 bis 21) und einen wöchentlichen Score für den Schweregrad der Nesselsucht (HSS7) von ≥ 6 (Bereich 0 bis 21) aufweisen. Zusätzlich durften alle Patienten, die eine stabile Dosis eines H1-Antihistaminikums der zweiten Generation erhielten (Hintergrundtherapie), bei Bedarf ein weiteres H1-Antihistaminikum der zweiten Generation in einer Dosierung bis zum 4-Fachen der Standarddosis einnehmen (Notfalltherapie). Patienten wurden von diesen Studien ausgeschlossen, wenn sie Anzeichen einer klinisch signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung, ein signifikantes Blutungsrisiko, Gerinnungsstörungen, eine anhaltende, chronische oder rezidivierende Infektion, eine chronische oder akute Lebererkrankung mit Anzeichen einer anhaltenden Hepatitis C oder B, eine Nierenerkrankung in der Vorgeschichte, gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte oder eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte in den letzten 5 Jahren hatten.

Die demografischen Daten und die Charakteristika zur Baseline waren im Allgemeinen zwischen allen Gruppen ausgewogen. In REMIX-1 und REMIX-2 betrug das mediane Alter 45 Jahre (Spanne: 18–79 Jahre) bzw. 41 Jahre (Spanne: 18–81 Jahre), wobei 9,6 % bzw. 7,7 % ≥ 65 Jahre und 68,3 % bzw. 65,3 % der Patienten weiblich waren. Die Patienten hatten einen mittleren UAS7 von 30,28 bzw. 29,99, einen mittleren ISS7 von 14,59 bzw. 14,15 und einen mittleren HSS7 von 15,69 bzw. 15,84. Zur Baseline hatten 63,4 % bzw. 59,1 % der Patienten eine schwere Erkrankung (UAS7 ≥ 28) und 35,1 % bzw. 38,7 % hatten eine mittelschwere Erkrankung (UAS7 > 16 und < 28). 51,7 % bzw. 46,6 % der Patienten in REMIX-1 bzw. REMIX-2 hatten bereits zuvor ein Angioödem. 68,1 % bzw. 69,2 % der Patienten in REMIX-1 bzw. REMIX-2 hatten zuvor noch kein Anti-IgE-Biologikum erhalten. Das am häufigsten zuvor verwendete Anti-IgE-Biologikum war Omalizumab (19,5 % in REMIX-1 und 19,0 % in REMIX-2).

Die mittlere berichtete Dauer der csU bei Aufnahme in die Studie betrug in allen Behandlungsgruppen 6,6 bzw. 5,2 Jahre in REMIX-1 bzw. REMIX-2, wobei bei 39,4 % bzw. 29,5 % der Patienten die Dauer der csU > 5 Jahre betragen hatte.

Der primäre Endpunkt der zulassungsrelevanten Studien war:

- absolute Veränderung des UAS7 gegenüber Baseline in Woche 12.

Die sekundären Endpunkte für die zulassungsrelevanten Studien waren:

- absolute Veränderung des ISS7 und HSS7 gegenüber Baseline in Woche 12
- Anteil der Patienten mit gut kontrollierter Erkrankung ($UAS7 \leq 6$) in Woche 2 und 12
- Anteil der Patienten mit vollständigem Fehlen von Juckreiz und Nesselsucht ($UAS7 = 0$) in Woche 12
- Anteil der Patienten mit einem dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) Score = 0–1 (ja/nein) in Woche 12
- Anzahl der Wochen mit anhaltender Kontrolle der Krankheitsaktivität ($UAS7 \leq 6$) bis Woche 12
- Anzahl der Angioödem-freien Wochen (wöchentlicher Angioödem-Aktivitäts-Score [$AAS7$] = 0) bis Woche 12

Klinisches Ansprechen

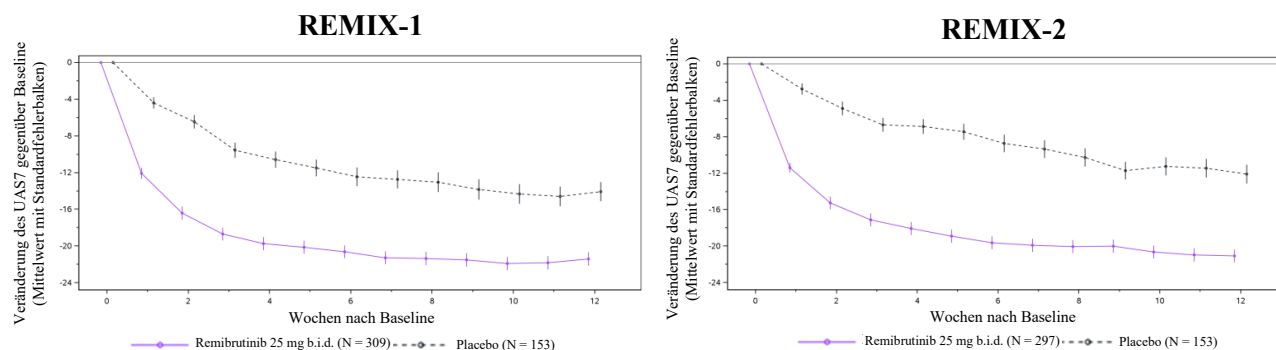
Sowohl in REMIX-1 als auch in REMIX-2 wurden die primären und alle sekundären Endpunkte erreicht und zeigten statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Juckreiz- und Nesselsucht-Symptome bei Patienten, die mit Remibrutinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Abbildung 1 aufgeführt.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse aus REMIX-1 und REMIX-2 in Woche 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Veränderung des UAS7 in Woche 12 gegenüber Baseline				
LS-Mittelwert (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS-Mittelwert (SE) CFB-Differenz vs. Placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95%-KI der Differenz	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Veränderung des ISS7 in Woche 12 gegenüber Baseline				
LS-Mittelwert (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS-Mittelwert (SE) CFB-Differenz vs. Placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95%-KI der Differenz	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Veränderung des HSS7 in Woche 12 gegenüber Baseline				
LS-Mittelwert (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS-Mittelwert (SE) CFB-Differenz vs. Placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95%-KI der Differenz	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Anteil der Patienten mit $UAS7 \leq 6$ in Woche 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Differenz Behandlungsarme vs. Placebo	30,20		24,55	
(95%-KI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Anteil der Patienten mit UAS7 ≤ 6 in Woche 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Differenz Behandlungsarme vs. Placebo	25,44		27,61	
(95%-KI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Anteil der Patienten mit UAS7 = 0 in Woche 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Differenz Behandlungsarme vs. Placebo	20,55		21,60	
(95%-KI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Anteil der Patienten mit DLQI-Ansprechen = 0–1 in Woche 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Differenz Behandlungsarme vs. Placebo	17,65		18,21	
(95%-KI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Kumulative Anzahl der Wochen mit UAS7 ≤ 6 zwischen Baseline und Woche 12				
LS-Mittelwert (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Rate ratio	2,69		3,26	
(95%-KI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Kumulative Anzahl der Wochen mit AAS7 = 0 zwischen Baseline und Woche 12				
LS-Mittelwert (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Rate ratio	1,25		1,32	
(95%-KI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
<p>LS-Mittelwert: Mittelwert der kleinsten Quadrate (<i>Least Squares</i>), SE: Standardfehler (<i>standard error</i>), CFB: Veränderung gegenüber Baseline (<i>change from baseline</i>), KI: Konfidenzintervall, p-Wert: einseitiger p-Wert, UAS7: wöchentlicher Urtikaria-Aktivitäts-Score, ISS7: wöchentlicher Score für den Schweregrad des Juckreizes, HSS7: wöchentlicher Score für den Schweregrad der Nesselsucht, DLQI: Dermatologischer Lebensqualitätsindex, AAS7: wöchentlicher Angioödem-Aktivitäts-Score.</p> <p>^a Alle Endpunkte mit nominalem einseitigem p < 0,001</p> <p>^b Ein Endpunkt von Woche 2 (alle anderen Endpunkte beziehen sich auf Woche 12)</p>				

Abbildung 1 Mittlere Veränderung des UAS7-Werts gegenüber Baseline bis Woche 12 in REMIX-1 und REMIX-2 (Beobachtungsdaten)



b.i.d. = zweimal täglich

Subgruppenanalysen zeigten einen übereinstimmenden Behandlungsvorteil von Remibrutinib gegenüber Placebo über alle Subgruppen hinweg einschließlich vorheriger Anwendung von Anti-IgE-Biologika und IgE-Gesamtspiegel.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rhapsido eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in csU gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Remibrutinib wird schnell resorbiert und erreicht bei allen untersuchten Dosen (0,5 mg bis 600 mg) etwa 1 Stunde nach Dosisgabe die C_{max} im Blut. Es wird von einer nahezu vollständigen Resorption ausgegangen (86,9 %). Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 33,8 %.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Bei Einnahme von Remibrutinib mit einer fettreichen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand erhöhte sich die AUC von Remibrutinib um 33 % und die C_{max} verringerte sich um 5 %. Remibrutinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Remibrutinib wird mit einem Blut-Plasma-Verhältnis von 0,813 leicht an Blutzellen verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 95,4 % und ist nicht konzentrationsabhängig. Basierend auf gepoolten Daten aus populationspharmakokinetischen (PopPK) Analysen betrug das Verteilungsvolumen im Steady State 58 Liter (zentrales Kompartiment) bzw. 1 180 Liter (peripheres Kompartiment).

Biotransformation

Remibrutinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert, was zur Bildung von 18 inaktiven Metaboliten führt, die alle in geringen Mengen im Blutkreislauf vorhanden sind. Remibrutinib war die am häufigsten vorkommende Substanz im Blut (16,7 %).

In-vitro-Studien

Der *In-vitro*-CYP-Metabolismus wird überwiegend durch CYP3A4 gesteuert. *In-vitro*-Daten zeigten, dass Remibrutinib ein P-gp-Substrat ist.

Elimination

Remibrutinib hat eine mittlere Eliminationshalbwertszeit zwischen 1 und 2 Stunden im Steady State. Die mittlere scheinbare orale Clearance im Steady State (CL_{ss}/F), die durch die PopPK-Analyse bestimmt wurde, beträgt 160 Liter/h. Nach intravenöser Verabreichung von 100 mg [¹⁴C]-Remibrutinib betrug die Ausscheidung von Radioaktivität (Remibrutinib und Metabolite) etwa 72,9 % der verabreichten Dosis im Stuhl und 27,1 % im Urin. Die renale Ausscheidung von unverändertem Remibrutinib nach oraler Gabe betrug weniger als 1 % der Dosis.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Remibrutinib im Steady State war im Bereich der Tagesgesamtdosis von 10 bis 200 mg annähernd linear.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Basierend auf klinischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen (PK/PD) Daten wurde die Bindung an BTK im Blut auf ≥ 96 % geschätzt, was mit einer Verabreichung von 25 mg Remibrutinib zweimal täglich während des gesamten Tages aufrechterhalten wurde.

Besondere Patientengruppen

Eine PopPK-Analyse zeigte, dass Alter (18 bis 80 Jahre), Geschlecht (63,5 % Frauen, 36,5 % Männer), ethnische Zugehörigkeit (59,3 % Nicht-Asiaten, 8,8 % Festlandchinesen, 12,2 % Japaner, 19,7 % andere Asiaten) und Körpergewicht (39 bis 162 kg, Mittelwert 74,8 kg) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Remibrutinib haben.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Remibrutinib wurden in keiner speziellen klinischen Studie untersucht. In einer PopPK-Analyse wurde kein klinisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Nierenfunktionstests und der Pharmakokinetik von Remibrutinib beobachtet. In der PopPK-Analyse gab es 19,3 %, 2,2 % bzw. 0,1 % der Probanden mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

Leberfunktionsstörung

Die C_{max} und die AUC von Remibrutinib im Steady State stiegen um das 1,85- bzw. das 2,15-Fache bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A), um das 1,65- bzw. das 2,07-Fache bei Probanden mit moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) und um das 1,99- bzw. 3,12-Fache bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion nach einer oralen Dosis von 25 mg Remibrutinib zweimal täglich

an. Es gab keine Veränderung in der Proteinbindung von Remibrutinib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Remibrutinib bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Remibrutinib hemmte die primären Antikörperreaktionen in pharmakologischen Studien an Nagetieren und verlängerte die Blutungszeit am Rattenschwanz bei hämostatischen Untersuchungen. Diese Beobachtungen, die bei pharmakologisch und klinisch relevanten Expositionen auftraten, wurden in Betracht gezogen, mit den Wirkungen von Remibrutinib auf spezifische B-Zell- bzw. Thrombozytenfunktionen zusammenzuhängen. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und Phototoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur embryofetalen Entwicklung (*Embryo-foetal development*, EFD) an trächtigen Kaninchen traten vermehrte äußere Missbildungen des Fötus (offene/eingetrübte Augen, kleiner Kiefer, Hyperflexion der Vordergliedmaßen) und maternale Toxizität (vorübergehende reduzierte Nahrungsaufnahme und unerwünschte klinische Symptome) bei etwa dem 141-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (*Maximum recommended human dose*, MRHD) von 25 mg zweimal täglich mit einer NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*)-basierten Sicherheitsmarge von dem 23-Fachen der MRHD von 25 mg zweimal täglich auf Basis der AUC auf. Es ist unwahrscheinlich, dass die Befunde beim Fötus sekundär auf eine maternale Toxizität zurückzuführen sind. Bei Ratten wurde kein Effekt auf EFD beobachtet, wobei die NOAEL-basierte Sicherheitsmarge das 126-Fache in Bezug auf die Steady-State-AUC im Vergleich zur Exposition des Menschen bei der MRHD betrug.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung (*Pre- and postnatal development*, PPND) an Ratten verursachte Remibrutinib unerwünschte Wirkungen bei Muttertieren (Sterblichkeit und klinische Anzeichen von Toxizität, leicht verlängerte Trächtigkeitsdauer) und Nachkommen bis zum Laktationstag 1 (geringfügig höhere mittlere Anzahl totgeborener, toter oder nicht mehr auffindbarer Jungtiere und kleinere mittlere Wurfgröße), mit einer NOAEL-basierten Sicherheitsmarge für Muttertiere und Nachkommen von etwa dem 67-Fachen der MRHD von 25 mg zweimal täglich basierend auf der AUC. Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die überlebenden Nachkommen festgestellt, die sich bis ins Erwachsenenalter entwickelten.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten hatte Remibrutinib keinen Einfluss auf die Fertilität bei weiblichen oder männlichen Ratten bis zu den maximal erreichbaren Expositionen, die 79- und 15-mal höher waren als die MRHD von 25 mg zweimal täglich, basierend auf der AUC.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Copovidon
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 4000
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rhapsido wird in Blistern aus PA/Al/PVC/Al (Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid/Aluminium) mit Aluminiumfolie geliefert und ist in Packungen mit 30, 60 oder 180 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2024/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHTIG

Rezept- und apothekenpflichtig