Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient e s

[Pr]RHAPSIDO[MD]

Comprimés de rémibrutinib

Pour voie orale

25 mg de rémibrutinib par comprimé

Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton

Novartis Pharma Canada inc.

700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1

Date d'approbation :

2026-07-16

Numéro de contrôle : 300491

RHAPSIDO est une marque déposée.

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4
1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2 Contre-indications 4
4 Posologie et administration 4
4.1 Considérations posologiques 4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4
4.4 Administration 5
4.5 Dose oubliée 5
5 Surdose 5
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 5
7 Mises en garde et précautions 6
Système sanguin et lymphatique 6
Système immunitaire 7
Santé reproductive 7
7.1 Populations particulières 7
7.1.1 Grossesse 7
7.1.2 Allaitement 8
7.1.3 Enfants et adolescents 8
7.1.4 Personnes âgées 8
8 Effets indésirables 8
8.1 Aperçu des effets indésirables 8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 8
9 Interactions médicamenteuses 10
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 10
9.4 Interactions médicament-médicament 11
9.5 Interactions médicament-aliment 12
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 12
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 12
10 Pharmacologie clinique 12

10.1 Mode d'action 12
10.2 Pharmacodynamie 13
10.3 Pharmacocinétique 14
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 16
Partie 2 : Renseignements scientifiques 17
13 Renseignements pharmaceutiques 17
14 Études cliniques 18
14.1 Études cliniques par indication 18
Urticaire chronique spontanée 18
16 Toxicologie non clinique 24
Renseignements destinés aux patient·e·s 26

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

RHAPSIDO (comprimés de rémibrutinib) est indiqué :

- pour traiter les adultes atteints d'urticaire chronique spontanée (UCS), qui continuent de présenter des symptômes malgré un traitement par des antihistaminiques H1.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RHAPSIDO dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : RHAPSIDO peut être administré aux patients âgés de 65 ans ou plus. Les données limitées tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Interruption du traitement

Il est recommandé d'interrompre le traitement par RHAPSIDO pendant de 3 à 7 jours avant et de 3 à 7 jours après une intervention chirurgicale, selon le type d'intervention et le risque de saignement (voir 8 Effets indésirables et 9 Interactions médicamenteuses).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de RHAPSIDO est de 25 mg deux fois par jour par voie orale.

Populations particulières

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination rénale du rémibrutinib sous forme inchangée est minime. Nous disposons de peu de données concernant l'utilisation de RHAPSIDO chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'exposition au rémibrutinib est accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, comparativement aux patients dont la fonction hépatique est normale (voir 10 Pharmacologie clinique). Il faut faire preuve de prudence lorsque RHAPSIDO est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. RHAPSIDO doit être évité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RHAPSIDO n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.4 Administration

RHAPSIDO est administré par voie orale. RHAPSIDO peut être pris avec ou sans nourriture. Les patients doivent être informés qu'il faut avaler le comprimé en entier avec de l'eau. Les comprimés RHAPSIDO ne doivent pas être croqués, écrasés, ni coupés.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de RHAPSIDO, il doit prendre la dose suivante au moment habituel prévu. Il ne doit pas prendre de doses supplémentaires pour compenser la ou les doses oubliées.

5 Surdose

Aucun cas de surdose n'a été rapporté pendant les études cliniques déterminantes de phase III ayant porté sur RHAPSIDO. Des doses allant jusqu'à 600 mg par jour ont été bien tolérées pendant les études cliniques de phase I, sans signes d'effets indésirables limitant la dose.

En cas de surdosage, il faut traiter les symptômes et amorcer un traitement de soutien au besoin.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/com	Ingrédients non médicinaux

	position	
Orale	Comprimé de rémibrutinib à 25 mg	Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarylfumarate de sodium. Enrobage du comprimé : alcool de polyvinyle, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), polyéthylène glycol, talc.

Description

Les comprimés à 25 mg sont de couleur jaune pâle, ronds, bombés, insécables et portent en creux l'inscription « LV » sur une face et le logo de Novartis sur l'autre. Les comprimés mesurent 7 mm de diamètre.

RHAPSIDO est offert en plaquettes alvéolées de polyamide, d'aluminium et de polychlorure de vinyle.

Le format d'emballage est le suivant :

- Emballages contenant 60 comprimés (6 plaquettes de 10 comprimés)

7 Mises en garde et précautions

Système sanguin et lymphatique

- **Risque de saignement**

Dans les études de phase III contrôlées par placebo, des manifestations hémorragiques mucocutanées légères ou modérées sont survenues chez des patients traités par RHAPSIDO. Les manifestations le plus fréquemment signalées étaient liées aux ecchymoses, comme les pétéchies et les contusions (voir 8 Effets indésirables).

Il faut aviser les patients de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'un saignement important. Si un saignement important est suspecté, il faut interrompre le traitement par RHAPSIDO et le reprendre si l'on prévoit que les bienfaits l'emporteront sur les risques.

Interrompre la prise de RHAPSIDO pendant de 3 à 7 jours avant et de 3 à 7 jours après une intervention chirurgicale ou toute autre intervention effractive.

- **Agents antithrombotiques**

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration concomitante de RHAPSIDO et d'anticoagulants. L'administration concomitante de RHAPSIDO et d'anticoagulants n'était pas autorisée durant les études cliniques. L'utilisation d'agents antiplaquettaires, tels que l'acide acétylsalicylique (jusqu'à 100 mg par jour) ou le clopidogrel (jusqu'à 75 mg par jour), était autorisée durant les études cliniques sur RHAPSIDO. Les risques et les bienfaits de l'administration concomitante d'agents antithrombotiques et de RHAPSIDO doivent être soigneusement évalués (voir 4 Posologie et administration et 8 Effets indésirables).

Système immunitaire

- **Réponse immunitaire aux vaccins**

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets des vaccins vivants ou vivants atténués chez les patients recevant RHAPSIDO; ces vaccins ne doivent pas être administrés pendant un traitement par RHAPSIDO.

Des vaccins non vivants peuvent être administrés pendant le traitement par RHAPSIDO. Afin d'optimiser la réponse immunitaire aux vaccins non vivants, il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement par RHAPSIDO (de 1 semaine avant la vaccination prévue jusqu'à 2 semaines après la vaccination), après évaluation des bienfaits et des risques d'une telle interruption (voir 10 Pharmacologie clinique).

Santé reproductive

Les femmes aptes à procréer qui sont sexuellement actives doivent utiliser une méthode de contraception efficace (associée à un taux de grossesses de moins de 1 %) pendant le traitement par RHAPSIDO et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose. Il faut informer les femmes aptes à procréer que les études menées chez les animaux ont révélé que le rémibrutinib peut nuire au développement d'un fœtus.

- **Fertilité**

  Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'effet de RHAPSIDO sur la fertilité chez l'humain. Selon une étude sur la fertilité menée chez le rat, le rémibrutinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des femelles ou des mâles à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour. L'exposition maximale au rémibrutinib a été observée à la dose de 300 mg/kg/jour, ce qui correspond à 79 fois (chez les femelles) et 15 fois (chez les mâles) la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour, d'après l'aire sous la courbe (ASC).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a servi à évaluer le risque associé à RHAPSIDO chez les femmes enceintes. Compte tenu des résultats des études menées chez les animaux, il convient d'informer les patientes que le rémibrutinib pourrait être nocif pour le fœtus s'il est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par RHAPSIDO.

Les études sur le développement embryofœtal menées chez la lapine ont révélé que l'administration du rémibrutinib par voie orale pendant l'organogenèse a exercé des effets tératogènes ainsi que des effets toxiques chez la mère. Une augmentation de l'incidence des yeux ouverts/opaques, des mâchoires petites et d'une hyperflexion des membres antérieurs a été observée chez les lapins exposés au rémibrutinib pendant la période prénatale à une dose équivalant à 141 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour, selon l'ASC. La marge de sécurité fondée sur la dose sans effet nocif observable (DSENO) était 23 fois supérieure à l'exposition chez l'humain. Les effets observés chez les fœtus étaient considérés comme peu susceptibles d'être secondaires aux effets

toxiques observés chez la mère. Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez des rates gravides, aucun effet indésirable n'a été observé jusqu'à la dose maximale essayée, soit 1000 mg/kg/jour, ce qui équivaut à 126 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon l'ASC (voir 16 Toxicologie non clinique).

7.1.2 Allaitement

On ignore si le rémibrutinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Il n'existe pas de données sur les effets du rémibrutinib ou de ses métabolites chez l'enfant allaité ou sur la lactation. Compte tenu des effets indésirables possibles du médicament chez l'enfant allaité, il est déconseillé aux femmes d'allaiter durant le traitement par RHAPSIDO et pendant 1 semaine après avoir reçu leur dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RHAPSIDO dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

RHAPSIDO peut être administré aux patients âgés de 65 ans ou plus. Les données limitées tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité.

8 Effets indésirables

8.2 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de RHAPSIDO repose sur l'ensemble des données (N = 912) de deux études de phase III, REMIX-1 et REMIX-2, menées chez des adultes atteints d'UCS. Les patients ont reçu RHAPSIDO à 25 mg deux fois par jour (N = 606) ou un placebo (N = 306) au cours d'une période de traitement à double insu de 24 semaines, puis ont poursuivi le traitement pendant 28 autres semaines, en mode ouvert, au cours desquelles tous les patients ont reçu RHAPSIDO à 25 mg deux fois par jour.

Au cours de la période à double insu contrôlée par placebo des études de phase III menées chez des adultes atteints d'UCS, l'effet indésirable lié au médicament le plus fréquemment rapporté avec RHAPSIDO (signalé à une fréquence ≥ 5 %) était une infection des voies respiratoires supérieures (14,7 %). Dans le cadre de ces études cliniques, tous les effets indésirables liés au médicament étaient d'intensité légère ou modérée.

8.3 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les données présentées ci-après rendent compte de l'exposition au rémibrutinib chez des adultes atteints d'UCS ayant reçu RHAPSIDO à 25 mg deux fois par jour (n = 606) ou un placebo (n = 306)

pendant 24 semaines dans le cadre des études REMIX-1 et REMIX-2, selon les schémas posologiques recommandés.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au médicament observés chez les patients atteints d'UCS, d'après les données groupées des études cliniques REMIX-1 et REMIX-2 à 24 semaines (N = 912)

Effets indésirables	RHAPSIDO 25 mg deux fois par jour N = 606 n (%)	Placebo N = 306 n (%)
Infections des voies respiratoires supérieures[1]	89 (14,7 %)	36 (11,8 %)
Saignement[2]	55 (9,1 %)	6 (2,0 %)
Céphalées[3]	41 (7 %)	19 (6)
Nausées	18 (3 %)	5 (2 %)
Douleur abdominale[4]	18 (3 %)	6 (2 %)

1) Comprend les infections des voies respiratoires supérieures, la sinusite aiguë, la sinusite chronique, la grippe H1N1, la grippe, la laryngite, la rhinopharyngite, la pharyngite, la pharyngite streptococcique, la pharyngoamygdalite, la rhinite, la sinusite, l'amygdalite, l'amygdalite bactérienne, l'infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, l'infection virale des voies respiratoires supérieures.

2) Comprend le saignement conjonctival, la contusion, les ecchymoses, l'épistaxis, le saignement des gencives, l'hématome, l'hématurie, le kyste ovarien hémorragique, la métrorragie, les pétéchies, le purpura, la présence de sang occulte dans l'urine.

3) Comprend les céphalées et la migraine.

4) Comprend la gêne abdominale, la distension abdominale, la douleur abdominale, la douleur dans le haut de l'abdomen.

Le profil d'innocuité de RHAPSIDO dressé chez les patients traités jusqu'à 52 semaines est resté conforme à celui observé durant 24 semaines lors des études REMIX-1 et REMIX-2 groupées.

Description de certains effets indésirables

Manifestations hémorragiques mucocutanées

Au cours de la période de traitement à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines des études de phase III REMIX-1 et REMIX-2 groupées, des manifestations hémorragiques mucocutanées sont survenues chez 9,1 % des patients traités par RHAPSIDO, comparativement à 2,0 % des patients du groupe placebo. Les manifestations les plus fréquentes étaient les pétéchies (3,8 %) et les contusions (2,3 %). Chez les patients traités par RHAPSIDO, 88,4 % de ces manifestations étaient d'intensité légère et 11,6 %, d'intensité modérée, comparativement à 66,7 % et 33,3 % dans le groupe placebo; aucun cas grave n'a été rapporté. Aucun lien n'a été fait entre la diminution du nombre de plaquettes et un risque accru de manifestations hémorragiques mucocutanées. Parmi les patients traités par RHAPSIDO, 0,5 % (3/606) ont présenté des manifestations hémorragiques mucocutanées ayant entraîné l'arrêt du traitement par RHAPSIDO et 1,3 % (8/606) ont présenté des manifestations ayant entraîné une

interruption temporaire du traitement par RHAPSIDO, ce qui n'a été le cas d'aucun sujet du groupe placebo (voir 4 Posologie et administration et 9 Interactions médicamenteuses).

Au cours de l'ensemble de la période d'étude allant jusqu'à 52 semaines, des manifestations hémorragiques mucocutanées sont survenues chez 9,2 % des patients traités par RHAPSIDO. Jusqu'à la semaine 52, l'intensité de ces manifestations a été légère ou modérée et aucune manifestation grave n'a été rapportée. Aucune interruption supplémentaire du traitement par RHAPSIDO n'a été signalée, et un seul cas d'abandon du traitement a été rapporté après la période de traitement à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effet d'autres médicaments sur RHAPSIDO

Inhibiteurs du CYP3A4

La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de RHAPSIDO et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. En effet, l'administration concomitante de ritonavir, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a multiplié l'ASC du rémibrutinib par un facteur de 4,3 et sa C_{max}, par un facteur de 3,3.

Aucun effet d'importance clinique n'est escompté lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 pendant le traitement par RHAPSIDO. Le jus de pamplemousse, un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 intestinal, a entraîné une légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} du rémibrutinib, qui ont été multipliées par un facteur de 1,29 et 1,24, respectivement.

Inducteurs du CYP3A4

Éviter l'administration concomitante de RHAPSIDO et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. L'administration concomitante de carbamazépine (un inducteur puissant ou modéré du CYP3A4) a en effet réduit l'exposition générale au rémibrutinib de 74 % (C_{max}) et de 77 % (ASC).

Effet de RHAPSIDO sur d'autres médicaments

Substrats de la P-gp et de la BCRP

La prudence est de mise lors de l'utilisation de RHAPSIDO avec des substrats de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit, tels que la digoxine, car l'ASC et la C_{max} de la digoxine ont été multipliées par un facteur de 1,4 et de 2,1, respectivement.

La prudence s'impose également lors de l'utilisation de RHAPSIDO avec des substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, pour *breast cancer resistance protein*) ayant un index thérapeutique étroit. L'administration concomitante de rosuvastatine (un substrat de la BCRP dont l'index thérapeutique n'est pas étroit) et de rémibrutinib a en effet entraîné une multiplication de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine par un facteur de 1,7 et de 1,6, respectivement.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de RHAPSIDO ne devrait pas nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (substrats du CYP3A4), puisque leur exposition n'a

pas diminué en présence de rémibrutinib (multiplication de la C_{max} par un facteur de 1,28 et de 1,36, et multiplication de l'ASC par un facteur de 1,16 et de 1,39, respectivement).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments figurant dans le tableau ci-dessous est fondée sur des cas d'interactions médicamenteuses signalés ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité prévisible de l'interaction (il s'agit donc des médicaments dont l'utilisation concomitante avec le rémibrutinib est contre-indiquée).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet d'autres médicaments sur RHAPSIDO			
Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. ritonavir)	EC	Le rémibrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, mais n'est pas considéré comme un substrat sensible du CYP3A4, puisque le ratio de l'ASC est inférieur à 5 en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.	La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de RHAPSIDO et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Aucun effet cliniquement important n'est à prévoir lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 pendant un traitement par RHAPSIDO.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine)	EC	L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 avec le rémibrutinib devrait entraîner une diminution de l'exposition sanguine au rémibrutinib.	Éviter l'administration concomitante de RHAPSIDO et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4.
Effet de RHAPSIDO sur d'autres médicaments			
Substrats de la P-gp et de la BCRP (p. ex. digoxine, rosuvastatine)	EC	Le rémibrutinib inhibe la P-gp et la BCRP; il peut donc entraîner une augmentation de l'exposition aux substrats de la BCRP ou de la P-gp.	La prudence est de mise lors de l'utilisation de RHAPSIDO avec des substrats de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit. La prudence s'impose également lors de l'utilisation de RHAPSIDO avec des substrats de la BCRP ayant un index thérapeutique étroit.

Contraceptifs oraux	EC	L'administration concomitante de RHAPSIDO ne devrait pas nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (substrats du CYP3A4), puisque leur exposition n'a pas diminué en présence de rémibrutinib.	Les contraceptifs oraux peuvent être administrés avec RHAPSIDO sans risque de perte d'efficacité.

Légende : EC = étude clinique

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses

In vitro, le rémibrutinib a été caractérisé comme un inhibiteur réversible faible des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5, un inhibiteur du CYP3A4/5 dont l'effet est proportionnel au temps, ainsi qu'un inducteur des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 et CYP3A4/5.

In vitro, le rémibrutinib a été caractérisé comme un inhibiteur des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et MATE1.

Les données *in vitro* ont montré que le rémibrutinib est un substrat de la P-gp. La biotransformation du rémibrutinib *in vitro* est principalement assurée par le CYP3A4.

9.5 Interactions médicament-aliment

À l'état d'équilibre, chez des sujets sains, l'administration concomitante de rémibrutinib et d'un repas riche en matières grasses et en calories a augmenté de 33 % l'ASC du rémibrutinib et n'a eu aucun effet sur la C_{max} de ce dernier, par rapport à la prise de cet agent à jeun. RHAPSIDO peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une protéine intracellulaire exprimée sélectivement dans les mastocytes, les basophiles, les lymphocytes B, les macrophages et les thrombocytes. La BTK joue un rôle majeur dans la signalisation intracellulaire par l'intermédiaire du récepteur Fc epsilon de type 1 (FcεRI), des récepteurs Fc gamma (FcγR) et du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR).

Le rémibrutinib est un inhibiteur extrêmement sélectif de la BTK, administré par voie orale. Il inhibe la dégranulation des mastocytes et des basophiles médiée par des IgE pathogènes, et/ou par des IgG dirigées contre le FcεRI ou les IgE, qui entraînent l'activation du FcεRI. Chez les patients atteints d'UCS, le rémibrutinib empêche la libération d'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires responsables des démangeaisons, de l'urticaire ou de l'angio-œdème.

Le rémibrutinib est doté d'une sélectivité supérieure à 200 fois pour la BTK par rapport aux kinases apparentées à la BTK, telles que la protéine tyrosine kinase Tec et la tyrosine kinase non réceptrice BMX (BMX); toutefois, certains effets inhibiteurs sur ces kinases apparentées ne peuvent être exclus lors de l'utilisation clinique de RHAPSIDO.

10.2 Pharmacodynamie

Selon les estimations tirées des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques cliniques, une dose de rémibrutinib de 25 mg administrée deux fois par jour entraînerait une occupation de la BTK sanguine ≥ 96 % sur 24 heures; cette estimation est extrapolée à partir de données obtenues avec une formulation et un schéma posologique différents de ceux de la dose recommandée.

Immunoglobulines

Comme les plasmocytes mûrs sont la principale source d'IgG et qu'ils n'expriment pas la BTK, aucun effet du rémibrutinib sur les taux totaux d'IgG circulantes n'est à prévoir.

Au cours de la période de traitement à double insu contrôlée par placebo de 24 semaines des études de phase III REMIX-1 et REMIX-2 groupées, la variation moyenne des taux d'IgG entre la valeur obtenue au départ et la valeur minimale enregistrée par la suite était de -0,80 g/L avec le rémibrutinib et de -0,59 g/L avec le placebo; la variation moyenne des taux d'IgM entre la valeur obtenue au départ et la valeur minimale enregistrée par la suite était de -0,22 g/L avec le rémibrutinib et de 0,08 g/L avec le placebo pendant la période contrôlée. Les valeurs moyennes calculées pour les IgG et IgM sont restées dans les limites de la normale de référence dans les deux groupes et ce, tout au long des 52 semaines.

Électrophysiologie cardiaque

Les effets du rémibrutinib sur l'allongement de l'intervalle QTc ont été prédits à l'aide de l'analyse des données sur la concentration et l'intervalle QTc. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la variation moyenne prévue de l'intervalle QTcF était inférieure à 10 millisecondes à la C_{max} escomptée à l'exposition à des doses suprathérapeutiques. Par conséquent, aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF n'est attendu avec l'administration de rémibrutinib à des doses thérapeutiques.

Effet sur la tension artérielle

L'effet du traitement par le rémibrutinib sur la tension artérielle a été évalué chez des patients atteints d'UCS dans le cadre d'une étude multicentrique menée en mode ouvert. Les chercheurs y ont mesuré la tension artérielle sur 24 heures et à l'état d'équilibre (Semaine 4) au moyen d'un dispositif de surveillance ambulatoire de la tension artérielle et ont comparé les résultats obtenus aux valeurs initiales. Cette étude comptait 144 patients atteints d'UCS non maîtrisée par des antihistaminiques H1, ayant reçu du rémibrutinib à raison de 25 mg deux fois par jour. La prise de rémibrutinib à raison de 25 mg deux fois par jour n'a pas été associée à des variations d'importance clinique pour ce qui est de la pression artérielle.

10.3 Pharmacocinétique

La courbe pharmacocinétique du rémibrutinib à l'état d'équilibre était à peu près linéaire pour les doses quotidiennes totales allant de 10 à 200 mg, sans signe de proportionnalité quant au temps ou à la concentration. L'état d'équilibre est atteint après à peine 2 à 3 jours de traitement, avec une accumulation minime (< 1,5 fois pour les doses inférieures à 100 mg deux fois par jour). À partir d'une modélisation reposant sur une population d'étude de la pharmacocinétique, après l'administration de 25 mg de rémibrutinib deux fois par jour, la C_{max} moyenne (écart-type) est de 57 (27) ng/mL et l'ASC_{tau} est de 193 (136) ng*h/mL à l'état d'équilibre.

Absorption

Le rémibrutinib est rapidement absorbé et la C_{max} est atteinte dans le sang environ 1 heure après son administration, pour toutes les doses étudiées (de 0,5 mg à 600 mg). L'absorption est considérée comme presque complète. La biodisponibilité absolue est de 33,8 % par voie orale.

Effet des aliments

À l'état d'équilibre, chez des sujets sains, l'administration concomitante de rémibrutinib et d'un repas riche en matières grasses et en calories a augmenté de 33 % l'ASC du rémibrutinib et n'a eu aucun effet sur la C_{max} de ce dernier, par rapport à la prise de cet agent à jeun. RHAPSIDO peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Le rémibrutinib est rapidement distribué dans les cellules sanguines, le rapport des concentrations sanguine et plasmatique s'établissant à 0,813. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95,4 %, sans proportionnalité quant à la concentration. Selon les données groupées de l'analyse pharmacocinétique populationnelle, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 58 litres pour le compartiment central et de 1180 litres pour le compartiment périphérique.

Métabolisme

Le rémibrutinib est principalement biotransformé par le CYP3A4, ce qui entraîne la formation de 18 métabolites inactifs, tous présents en faible quantité dans la circulation. Après une administration par voie orale, les concentrations sanguines de rémibrutinib étaient plus élevées (16,7 %) que celles des composés apparentés.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du rémibrutinib est comprise entre 1 et 2 heures à l'état d'équilibre. Après une administration par voie intraveineuse de rémibrutinib marqué au ^{14}C, environ 70 % de la radioactivité (rémibrutinib et métabolites) a été excrétée dans les fèces et 30 %, dans l'urine. L'élimination rénale sous forme inchangée du rémibrutinib administré par voie orale est minime.

Populations et états pathologiques particuliers

Une analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée à partir de données recueillies chez 1152 patients a révélé que l'âge (de 18 à 80 ans), le sexe (63,5 % de femmes et 36,5 % d'hommes), la race/l'origine ethnique (59,3 % de patients non asiatiques, 8,8 % de Chinois de la Chine continentale, 12,2 % de Japonais et 19,7 % de patients d'origine asiatique autre) et le poids corporel (de 39 à 162 kg) n'exerçaient aucun effet d'importance clinique sur le comportement pharmacocinétique du rémibrutinib.

- **Personnes âgées :** Des 912 patients atteints d'UCS ayant participé aux études cliniques déterminantes, 77 (8,4 %) étaient âgés de 65 à 85 ans, et aucun n'avait plus de 85 ans. Selon l'analyse pharmacocinétique populationnelle des données de ces études cliniques, aucune différence majeure quant au comportement pharmacocinétique du rémibrutinib n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients adultes plus jeunes.
- **Origine ethnique :** Selon les données des études cliniques (y compris les études de phase III REMIX-1 et REMIX-2), les analyses pharmacocinétiques populationnelles et les analyses de la réponse en fonction de l'exposition au médicament, la race/l'origine ethnique n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le comportement pharmacocinétique du rémibrutinib. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- **Insuffisance hépatique :** Après l'administration deux fois par jour d'une dose de 25 mg de rémibrutinib par voie orale, la C_{max} et l'ASC de cet agent à l'état d'équilibre ont été multipliées par un facteur de 1,85 et de 2,15 respectivement chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), de 1,65 et de 2,07 chez ceux atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), et de 1,99 et de 3,12 chez ceux atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Aucune modification de la liaison du rémibrutinib aux protéines n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale.
- **Insuffisance rénale :** Après l'administration par voie orale de 25 mg de rémibrutinib deux fois par jour, les données des analyses pharmacocinétiques populationnelles recueillies chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, ainsi que les données tirées de modèles pharmacocinétiques chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, n'ont révélé aucune différence cliniquement notable quant su comportement pharmacocinétique du rémibrutinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 60 à < 90 mL/min/1,73 m²), modérée (TFGe de 45 à < 60 mL/min/1,73 m²) ou grave (TFGe de 15 à < 45 mL/min/1,73 m²), comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale.

- **Étude sur la réponse immunitaire à la vaccination :** Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo menée chez des volontaires sains recevant le rémibrutinib à raison de 100 mg deux fois par jour, la réponse immunitaire à des vaccins non vivants n'était pas modifiée de façon importante lorsque le traitement par le rémibrutinib était interrompu 1 semaine avant et jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Toutefois, comparativement au placebo, le traitement concomitant par le rémibrutinib a été associé à une réduction de 60 % du nombre de répondeurs au vaccin polysaccharidique PPV23, lequel induit une immunogénicité indépendante des lymphocytes T. Des différences moins marquées par rapport au placebo ont été observées dans le cas des vaccins qui induisent une immunogénicité dépendante des lymphocytes T. Une réduction de 21 % des IgG en réponse au vaccin à base d'hémocyanine de patelle (KLH), un néoantigène utilisé pour évaluer l'immunité dépendante des lymphocytes T, a été observée, de même que des taux de réponse comparables (réduction de 1 à 14 %) pour 3 des 4 antigènes du vaccin antigrippal (dépendants des lymphocytes T) et une réduction légèrement plus marquée (27 %) pour 1 des 4 antigènes grippaux.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Ne pas entreposer à une température supérieure à 30 °C.

Garder RHAPSIDO hors de la portée et de la vue des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

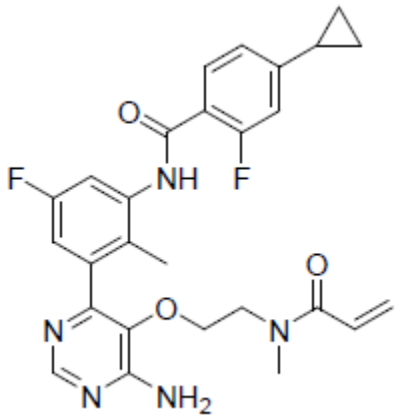
Dénomination commune de la substance médicamenteuse : rémibrutinib

Nom chimique : *N*-[3-[6-Amino-5-[2-[méthyl(1-oxo-2-propen-1-yl)amino]éthoxy]-4-pyrimidinyl]-5-fluoro-2- méthylphényl]-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

Formule moléculaire : $C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$

Masse moléculaire relative : 507,54

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre de couleur blanche à jaune pâle.

Le pH d'une solution de rémibrutinib à 1,0 % (m/V) dans de l'eau/éthanol (20:80 V/V) est compris entre 7,01 et 7,58 (à environ 25 °C).

Pratiquement insoluble dans l'eau à 25 ± 0,2 °C et à 37 ± 0,5 °C.

La modification A est la forme ayant la plus grande stabilité thermodynamique.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Urticaire chronique spontanée

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'urticaire chronique spontanée

Nom et nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
REMIX-1	Étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Période de traitement à double insu (24 semaines) : RHAPSIDO à 25 mg ou placebo, par voie orale, deux fois par jour Période de traitement en mode ouvert (28 semaines) : RHAPSIDO à 25 mg, par voie orale, deux fois par jour	RHAPSIDO n = 313 Placebo n = 157	RHAPSIDO 44,6 ans (18-79) Placebo 45,9 ans (18-79)	RHAPSIDO Féminin 212 (67,7 %) Masculin 101 (32,3 %) Placebo Féminin 109 (69,4 %) Masculin 48 (30,6 %)
REMIX-2	Étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Période de traitement à double insu (24 semaines) : RHAPSIDO à 25 mg ou placebo, par voie orale, deux fois par jour Période de traitement en mode ouvert (28 semaines) : RHAPSIDO à 25 mg, par voie orale, deux fois par jour	RHAPSIDO n = 297 Placebo n = 153	RHAPSIDO 41,9 ans (18-80) Placebo 41,3 ans (18-81)	RHAPSIDO Féminin 197 (65,7 %) Masculin 103 (34,3 %) Placebo Féminin 100 (64,5 %) Masculin 55 (35,5 %)

L'efficacité et l'innocuité de RHAPSIDO ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III multicentriques identiques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (REMIX-1 et

REMIX-2), réalisées chez des patients adultes atteints d'UCS qui demeuraient symptomatiques malgré un traitement par des antihistaminiques H1 de seconde génération. Les patients ayant participé à la période de traitement en mode ouvert jusqu'à la fin (semaine 52) avaient la possibilité de prendre part à une étude de prolongation.

Pendant les études REMIX-1 et REMIX-2, les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 de façon à recevoir soit RHAPSIDO à 25 mg, soit un placebo, deux fois par jour par voie orale pendant 24 semaines durant la période de traitement à double insu.

Les études REMIX-1 et REMIX-2 ont été réalisées chez 925 adultes atteints d'UCS non maîtrisée malgré un traitement par des antihistaminiques H1 de seconde génération, confirmée par la présence de prurit et de plaques d'urticaire pendant ≥ 6 semaines consécutives. Tous les patients devaient présenter un score hebdomadaire d'activité de l'urticaire (UAS7) ≥ 16 (min.-max. : 0 - 42), un score hebdomadaire d'intensité du prurit (ISS7) ≥ 6 (min.-max. : 0 - 21) et un score hebdomadaire de gravité de l'urticaire (HSS7) ≥ 6 (min.-max. : 0 - 21) pendant les 7 jours ayant précédé la répartition aléatoire.

Pendant la période contrôlée par placebo, l'exposition cumulative a été de 261,57 années-patients dans le groupe recevant le rémibrutinib à 25 mg deux fois par jour et de 129,55 années-patients dans le groupe placebo.

Tout au long de l'étude, la durée médiane d'exposition au rémibrutinib administré à raison de 25 mg deux fois par jour a été de 52,14 semaines (min.-max. : 0,1 - 60,6 semaines), soit une exposition cumulative de 537,06 années-patients. Pour les patients passés au rémibrutinib, la durée médiane d'exposition à cet agent a été de 28,14 semaines (min.-max. : 1,1 - 32,9 semaines), soit une exposition cumulative au rémibrutinib de 134,48 années-patients.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales étaient généralement comparables entre les groupes. Dans les études REMIX-1 et REMIX-2, l'âge médian était respectivement de 45 ans (intervalle : de 18 à 79 ans) et de 41 ans (intervalle : de 18 à 81 ans); les patients âgés de 65 ans et plus représentaient 9,6 % et 7,7 % de l'effectif, et les femmes, 68,3 % et 65,3 %. Les patients présentaient un score UAS7 moyen de 30,28 et 29,99, un score ISS7 moyen de 14,59 et 14,15, et un score HSS7 moyen de 15,69 et 15,84, respectivement. Au départ, 63,4 % et 59,1 % des patients présentaient une forme grave de la maladie (UAS7 ≥ 28) et 35,1 % et 38,7 %, une forme modérée (UAS7 ≥ 16 et < 28). Des antécédents d'angio-œdème avaient été rapportés chez 51,7 % et 46,6 % des patients des études REMIX-1 et REMIX-2, respectivement. Par ailleurs, 68,1 % des patients l'étude REMIX-1 et 69,2 % de ceux de l'étude REMIX-2 n'avaient jamais reçu de traitement biologique anti-IgE. L'agent biologique anti-IgE le plus couramment utilisé auparavant était l'omalizumab (19,5 % et 19,0 % dans les études REMIX-1 et REMIX-2, respectivement).

La durée moyenne déclarée de l'UCS au moment du recrutement à l'étude était de 6,6 ans et de 5,2 ans dans les études REMIX-1 et REMIX-2, respectivement, 39,4 % et 29,5 % des patients en souffrant depuis plus de 5 ans.

Le critère d'évaluation principal des études déterminantes était :

- La variation absolue du score UAS7 entre le début et la semaine 12 de l'étude.

Les critères d'évaluation secondaires des études déterminantes étaient :

- la variation absolue des scores ISS7 et HSS7 entre le début et la semaine 12 de l'étude;
- la proportion de patients ayant obtenu un score UAS7 ≤ 6 (maladie bien maîtrisée) aux semaines 2 et 12;

- la proportion de patients ayant obtenu un score UAS7 de 0 (absence de démangeaisons et de plaques d'urticaire) à la semaine 12;
- la proportion de patients ayant obtenu un score DLQI (indice dermatologique de la qualité de vie) de 0 ou 1 (oui/non) à la semaine 12;
- le nombre de semaines où l'activité de la maladie a été maîtrisée de façon soutenue (score UAS7 ≤ 6) jusqu'à la semaine 12;
- nombre de semaines sans angio-œdème (score hebdomadaire d'activité de l'angio-œdème [AAS7] = 0) jusqu'à la semaine 12.

Réponse clinique

Dans les études REMIX-1 et REMIX-2, les critères d'évaluation principal et secondaires ont donné des résultats concluants et ont mis au jour une atténuation statistiquement significative des symptômes que sont le prurit et les plaques d'urticaire chez les patients traités par le rémibrutinib, comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Les résultats sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 – Études REMIX-1 et REMIX-2 : Résultats relatifs à l'efficacité obtenus à la semaine 12[a,b]

	REMIX-1		**REMIX-2**	
	RHAPSIDO (N = 309)[c]	**Placebo (N = 153)[c]**	**RHAPSIDO (N = 297)[c]**	**Placebo (N = 153)[c]**
Variation du score UAS7 entre le début et la semaine 12 de l'étude				
Variation p/r au départ de la MMC (E-T)	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Différence quant à la MMC (E-T) vs placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
IC à 95 % pour la différence	De -8,45 à -4,00		De -9,91 à -5,46	
Variation du score ISS7 entre le début et la semaine 12 de l'étude				
Variation p/r au départ de la MMC (E-T)	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Différence quant à la MMC (E-T) vs placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
IC à 95 % pour la différence	De -3,70 à -1,56		De -4,29 à -2,16	
Variation du score HSS7 entre le début et la semaine 12 de l'étude				
Variation p/r au départ de la MMC (E-T)	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Différence quant à la MMC	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	

	REMIX-1		REMIX-2	
	RHAPSIDO (N = 309)[c]	**Placebo (N = 153)[c]**	**RHAPSIDO (N = 297)[c]**	**Placebo (N = 153)[c]**
(E-T) vs placebo				
IC à 95 % pour la différence	De -4,85 à -2,36		De -5,71 à -3,23	
Proportion de patients ayant un score UAS7 ≤ 6 à la semaine 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Écart entre traitements	30,20		24,55	
(IC à 95 %)	De 24,30 à 36,10		De 18,31 à 30,80	
Proportion de patients ayant un score UAS7 ≤ 6 à la semaine 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Écart entre traitements	25,44		27,61	
(IC à 95 %)	De 16,48 à 34,39		De 19,14 à 36,08	
Proportion de patients ayant un score UAS7 = 0 à la semaine 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Écart entre traitements	20,55		21,60	
(IC à 95 %)	De 13,35 à 27,75		De 15,10 à 28,10	
Proportion de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1 à la semaine 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Écart entre traitements	17,65		18,21	
(IC à 95 %)	De 9,14 à 26,16		De 9,96 à 26,45	
Nombre cumulatif de semaines avec un score AAS7 de 0 entre le début et la semaine 12 de l'étude				
MMC (E-T)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Rapport des taux	1,25		1,32	
(IC à 95 %)	(de 1,12 à 1,41)		(de 1,17 à 1,49)	
Nombre cumulatif de semaines avec un score UAS7 ≤ 6 entre le début et la semaine 12 de l'étude				
MMC (E-T)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Rapport des taux	2,69		3,26	
(IC à 95 %)	(de 2,01 à 3,61)		(de 2,26 à 4,71)	

AAS7 : score hebdomadaire d'activité de l'angio-œdème; DLQI : indice dermatologique de la qualité de vie; E-T : erreur-type; HSS7 : score hebdomadaire de gravité de l'urticaire; IC : intervalle de confiance; ISS7 : score hebdomadaire d'intensité du prurit; MMC : moyenne des moindres carrés; UAS7 : score hebdomadaire d'activité de l'urticaire.

	REMIX-1		REMIX-2	
	RHAPSIDO (N = 309)[c]	**Placebo (N = 153)[c]**	**RHAPSIDO (N = 297)[c]**	**Placebo (N = 153)[c]**
[a] Valeur de *p* nominale unilatérale < 0,001 pour tous les critères. [b] Critère évalué à la semaine 2 (tous les autres critères ont été évalués à la semaine 12). [c] Des techniques d'imputation multiple ont été utilisées pour les données manquantes.				

Les données présentées au tableau 5 témoignent de l'efficacité supérieure de RHAPSIDO par rapport au placebo pour l'ensemble des critères d'évaluation principal et secondaires chez des adultes atteints d'UCS qui continuent à présenter des symptômes malgré un traitement par des antihistaminiques H1. RHAPSIDO a en effet entraîné une réduction plus importante des scores UAS7, ISS7 et HSS7 entre le début et la semaine 12 de l'étude.

Ces résultats indiquent que RHAPSIDO offre une atténuation des signes et des symptômes de l'UCS (démangeaisons et plaques d'urticaire) significative sur le plan statistique, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie liée aux manifestations dermatologiques.

Les données exploratoires présentées aux figures 1 et 2 font état d'une amélioration du score UAS7, d'après la variation moyenne par rapport au score initial; cette amélioration a été observée dès la semaine 1 au cours de la période de traitement à double insu de 24 semaines.

Figure 1 – Étude REMIX-1 : Variation moyenne du score UAS7 entre le début de l'étude et la semaine 24 (données observées)

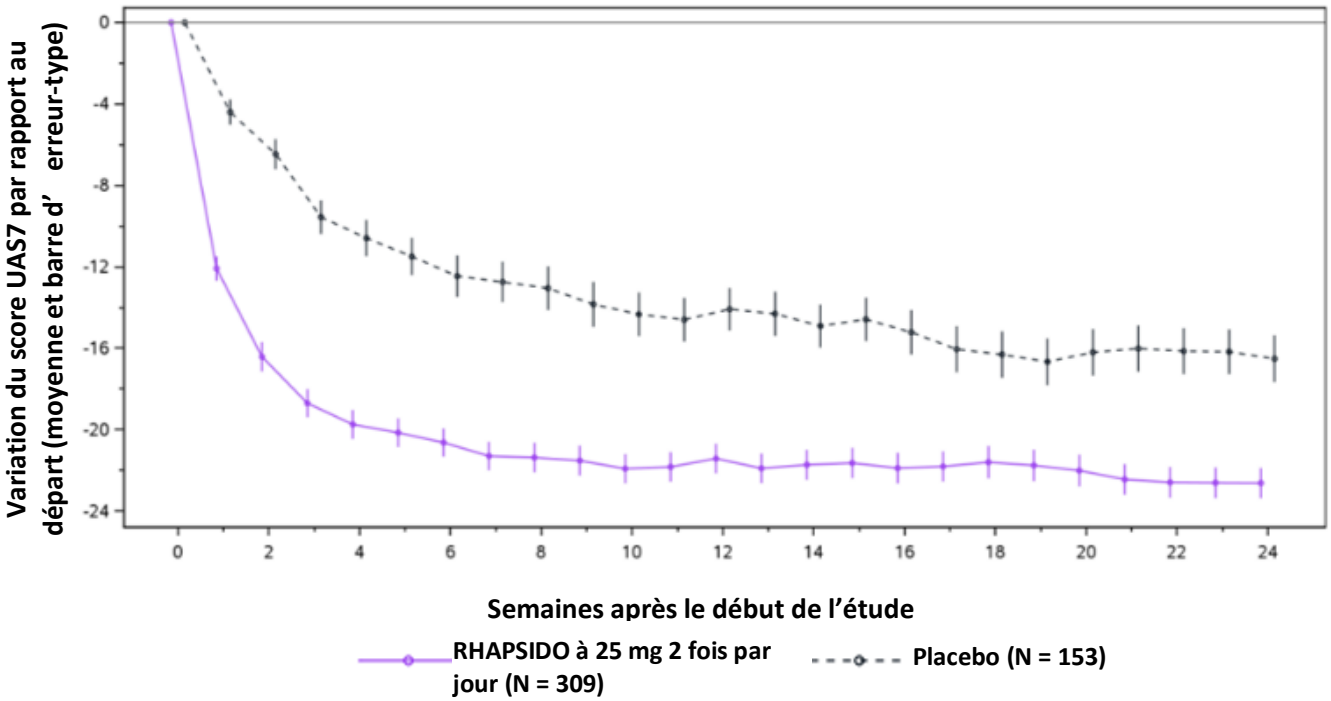
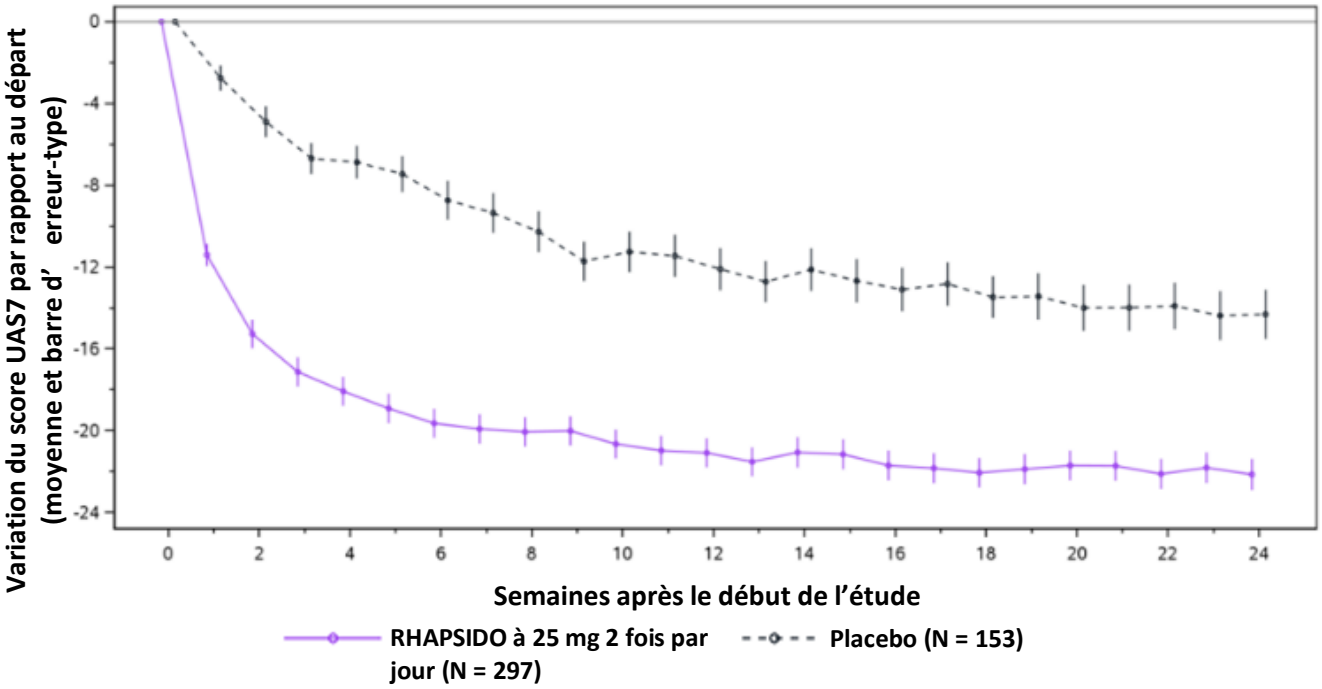


Figure 2 – Étude REMIX-2 : Variation moyenne du score UAS7 entre le début de l'étude et la semaine 24 (données observées)



Une analyse exploratoire a fait ressortir des bienfaits thérapeutiques constants avec RHAPSIDO par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes, notamment en fonction des antécédents de traitement biologique anti-IgE et de la concentration totale d'IgE.

Au cours de la période de 24 semaines contrôlée par placebo des études cliniques REMIX-1 et REMIX-2 groupées, l'incidence globale des effets indésirables était comparable entre les groupes rémibrutinib à 25 mg deux fois par jour et ceux recevant le placebo. Les interruptions du traitement motivées par des effets indésirables ont été rares et leur fréquence a été similaire entre les groupes, soit chez 2,8 % et 2,9 % des sujets des groupes rémibrutinib à 25 mg deux fois par jour et placebo, respectivement.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Les données non cliniques ne signalent aucun danger particulier pour l'humain; elles proviennent des études habituelles, à savoir des études pharmacologiques d'innocuité ainsi que des études sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir carcinogène et la phototoxicité. Toutefois, les données non cliniques sur l'innocuité ont mis en évidence des effets sur les cellules immunitaires (inhibition des réponses immunitaires primaires) et sur l'hémostase (inhibition de fonctions plaquettaires spécifiques).

Études pharmacologiques d'innocuité et toxicité de doses répétées

Lors d'une étude pharmacologique d'innocuité menée chez le rat, aucun effet sur la fonction respiratoire ou sur le système nerveux central n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée essayée, soit 1000 mg/kg. L'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire a fait état d'une inhibition du canal hERG *in vitro* avec une CI_{50} de 1,4 µM (facteur multiplicateur d'exposition de 222 comparativement à la C_{max} plasmatique à l'état libre à la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour). De plus, le rémibrutinib a induit de légers allongements de l'intervalle QTc à des expositions élevées (facteur multiplicateur d'exposition selon la C_{max} de 28 [sang total] ou de 53 [à l'état libre dans le plasma], par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour) dans une étude d'évaluation cardiovasculaire chez le chien où les bonnes pratiques de laboratoire n'ont pas été respectées, mais aucun effet similaire n'a été observé dans les études déterminantes chez le chien.

Lors de l'étude de 26 semaines menée chez le rat, des effets indésirables touchant le pancréas ont été observés à toutes les doses; elles ont été considérées comme des manifestations propres à cette espèce et peu susceptibles de survenir chez l'humain. Dans le cadre de l'étude de 39 semaines chez le chien, la dose sans effet nocif observable a été établie à la dose la plus élevée essayée, soit 300 mg/kg/jour. Les facteurs multiplicateurs d'exposition chez le rat et le chien variaient d'environ 15 à 146 (ASC_{0-24h}) ou de 8 à 100 (C_{max}) par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour. Ces facteurs multiplicateurs sont définis par les expositions maximales atteignables.

Le rémibrutinib a inhibé les réponses humorales primaires dans des études pharmacologiques réalisées chez des rongeurs et a augmenté le temps de saignement de la queue chez le rat lors des évaluations de l'hémostase. Ces observations ont été imputées aux effets du rémibrutinib sur des fonctions spécifiques des lymphocytes B et des plaquettes, respectivement.

Génotoxicité : Le rémibrutinib n'a montré aucun pouvoir génotoxique dans une batterie standard de tests.

Cancérogénicité : Aucun signe de pouvoir cancérogène n'a été observé lors d'études de cancérogénicité menées avec le rémibrutinib chez la souris et le rat.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans le cadre des études sur le développement embryofœtal menées chez des femelles gravides, le rémibrutinib a été administré par voie orale à des rates à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour, et à des lapines à des doses allant jusqu'à 100, 300 et 450 mg/kg/jour, durant l'organogenèse. Chez les rates et les lapines, les doses sans effet nocif observable maternel et embryofœtal ont été établies respectivement à 1000 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, ce qui équivaut à 126 et 23 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour, d'après l'ASC. Une augmentation des malformations externes fœtales (p. ex. yeux ouverts/opaques, petites mâchoires, hyperflexion des membres antérieurs) ainsi que des effets toxiques pour la mère (réduction transitoire de la consommation alimentaire et signes cliniques défavorables) ont été observés chez les lapins à la dose de 300 mg/kg/jour (141 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, d'après l'ASC). Les anomalies fœtales ont été considérées comme peu susceptibles d'être secondaires aux effets toxiques observés chez les mères. La dose de 450 mg/kg/jour n'a pas été tolérée par les lapines gestantes.

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal, le rémibrutinib a été administré par voie orale à des rates gestantes à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour du 6^{e} jour de gestation jusqu'au 21^{e} jour de lactation. À la dose de 1000 mg/kg/jour, le rémibrutinib a exercé des effets indésirables chez les mères (agonie et signes cliniques de toxicité, durée de gestation légèrement prolongée) et les ratons jusqu'au 1er jour de lactation (nombre moyen légèrement plus élevé de nouveau-nés morts, mort-nés ou disparus, et taille moyenne des portées plus petite). Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez les ratons ayant survécu jusqu'à l'âge adulte. La dose sans effet nocif observable pour les rates et leurs ratons a été établie à 300 mg/kg/jour, ce qui équivaut à 67 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 25 mg deux fois par jour, d'après l'ASC.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]RHAPSIDO[MD]

comprimés de rémibrutinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **RHAPSIDO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **RHAPSIDO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert RHAPSIDO :

RHAPSIDO est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter une maladie de la peau appelée « urticaire chronique spontanée ». Il est utilisé chez les adultes qui continuent de présenter des symptômes malgré un traitement antihistaminique.

L'urticaire chronique spontanée est une maladie de la peau imprévisible, probablement d'origine auto-immune. Les symptômes de l'urticaire chronique spontanée durent au moins 6 semaines et consistent en l'apparition spontanée et récurrente de papules qui démangent (urticaire) et/ou d'un œdème de Quincke (gonflement sous la peau).

Comment fonctionne RHAPSIDO :

RHAPSIDO agit en bloquant la tyrosine kinase de Bruton (BTK), une enzyme produite naturellement par le corps. En inhibant la BTK, ce traitement réduit la libération d'histamine et d'autres substances à l'origine de l'inflammation. Cette action ciblée contribue à atténuer les symptômes de l'urticaire chronique spontanée.

Les ingrédients de RHAPSIDO sont :

Ingrédient médicinal : rémibrutinib

Ingrédients non médicinaux :

Corps du comprimé : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarylfumarate de sodium.

Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), polyéthylèneglycol, talc.

RHAPSIDO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés dosés à 25 mg.

Les comprimés sont de couleur jaune pâle, ronds, courbés, non sécables et portent en creux l'inscription « LV » d'un côté et le logo de Novartis de l'autre. Les comprimés mesurent 7 mm de diamètre.

N'utilisez pas RHAPSIDO dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au rémibrutinib ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de RHAPSIDO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser RHAPSIDO, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez récemment subi ou prévoyez subir une chirurgie. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de ne pas prendre RHAPSIDO pendant de 3 à 7 jours avant et de 3 à 7 jours après toute intervention médicale ou chirurgicale prévue.
- Si vous avez des problèmes de saignement ou si vous prenez des anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang).
- Si vous avez des problèmes au foie.
- Si vous avez récemment reçu ou si vous prévoyez recevoir un vaccin (immunisation).
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou avez l'intention de le devenir.
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Autres mises en garde :

Femmes enceintes : RHAPSIDO peut causer du tort à votre enfant à naître. Si vous devenez enceinte durant un traitement par RHAPSIDO, parlez **sans tarder** à votre professionnel de la santé. Si vous êtes une femme apte à devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace durant votre traitement et pendant au moins 1 semaine après avoir cessé d'utiliser RHAPSIDO.

Risque de saignement : Des saignements peuvent survenir au cours de votre traitement par RHAPSIDO. Votre professionnel de la santé vous surveillera afin de déceler tout signe ou symptôme de saignement; si cela arrive, il pourrait interrompre votre traitement. Avisez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez des signes ou symptômes de saignement, tels que :

- Ecchymoses (bleus) ou marques rouges ou violacées sur la peau
- Urine de couleur brune ou rose
- Maux de tête, étourdissements, confusion ou sensation de faiblesse
- Selles rouges ou noires comme du goudron

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec RHAPSIDO :

- Médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH, comme le ritonavir.
- Médicaments utilisés pour traiter certains types de crises convulsives (épilepsie), comme la carbamazépine.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, comme la digoxine.

- Médicaments utilisés pour traiter les taux de cholestérol élevés, comme la rosuvastatine.
- Médicaments utilisés pour soulager la douleur, réduire la fièvre ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- Médicaments utilisés pour traiter les caillots sanguins, comme le clopidogrel.
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme la warfarine.

Comment utiliser RHAPSIDO :

- Prenez toujours RHAPSIDO exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- Les comprimés RHAPSIDO doivent être pris par la bouche. Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Vous ne devez pas couper, écraser, croquer ni briser le comprimé avant de l'avaler.
- RHAPSIDO peut être pris avec ou sans nourriture.
- Pour éviter d'oublier une dose, prenez RHAPSIDO à la même heure chaque jour.

Dose habituelle :
La dose habituelle recommandée est de 25 mg (un comprimé) deux fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RHAPSIDO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une ou plusieurs doses, sautez-les et prenez la dose suivante selon l'horaire habituel. Ne doublez pas une dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de RHAPSIDO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RHAPSIDO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Symptômes semblables à ceux d'un rhume (infection des voies respiratoires supérieures)
- Saignement (y compris petits points pourpres ou rouges sur ou sous la peau, ecchymoses [bleus], saignement des gencives, saignement de nez, tache rouge vif [rupture d'un vaisseau sanguin] dans le blanc de l'œil)
- Maux de tête
- Nausées
- Douleurs abdominales (maux de ventre)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez à une température inférieure à 30 °C.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.
- Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus.

Pour en savoir plus sur RHAPSIDO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.novartis.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Date d'approbation : 2026-07-16

RHAPSIDO est une marque déposée.