

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rhapsido 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg remibrutinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lysegul, rund, buet filmovertrukket tablet med en diameter på 6,7 til 7,6 mm, der har "LV" præget på den ene side og virksomhedens logo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rhapsido er indiceret til behandling af kronisk spontan urticaria (CSU) hos voksne patienter med utilstrækkelig respons på H1-antihistaminbehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes af læger med erfaring i diagnosen og behandling af kronisk spontan urticaria.

Dosering

Den anbefalede dosis af remibrutinib er 25 mg taget oralt to gange daglig, én gang om morgenen og én gang om aftenen.

Hvis patienten glemmer en eller flere doser af remibrutinib, skal patienten tage den næste dosis på det næste sædvanlige tidspunkt. Der må ikke tages ekstra doser af remibrutinib som erstatning for glemte doser.

Ordinerende læger rådes til at vurdere behovet for at fortsætte behandlingen med jævne mellemrum. Det bør overvejes at afbryde behandlingen hos patienter, der ikke har vist respons efter 24 ugers behandling for CSU.

Afbrydelse af dosering

Det anbefales at afbryde behandlingen med remibrutinib i 3 til 7 dage før en operation og i 3 til 7 dage efter en operation, afhængigt af operationens art og risikoen for blødning (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for specifik dosisjustering hos ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænsede data om anvendelse af remibrutinib hos patienter, der er over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Remibrutinib anbefales ikke til brug hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Rhapsido må ikke anvendes hos spædbørn og børn under alderen 6 år på grund af den ukendte potentielle indvirkning på modning af humoral immunitet (f.eks. dannelse af beskyttende immunglobuliner og B-hukommelsesceller).

Remibrutinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Remibrutinib kan tages sammen med eller uden mad. Patienterne skal have besked om at synke tabletten hel med vand. For at sikre, at hele dosen leveres korrekt, må tabletterne ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for blødning

Der er forekommet hændelser med let til moderat mukokutan blødning hos patienter behandlet med remibrutinib. De hyppigst indberettede hændelser var relateret til blodudtrædning, såsom petekier og kontusion (se pkt. 4.8).

Patienter, som får antitrombotika sammen med remibrutinib, kan have en øget risiko for blødning. Risici og fordele ved samtidig administration af antitrombotika og remibrutinib skal tages i betragtning (se pkt. 4.5).

Patienterne skal instrueres i at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på signifikant blødning. Ved mistanke om signifikant blødning skal behandlingen med remibrutinib afbrydes. Efter resolution kan behandlingen genoptages, hvis fordelen forventes at opveje risikoen.

Det anbefales at afbryde behandlingen med remibrutinib i 3 til 7 dage før operation og i 3 til 7 dage efter operation, afhængigt af operationens art og risikoen for blødning (se pkt. 4.2).

Vaccinationer

Remibrutinibs sikkerhed sammen med levende eller levende svækkede vacciner er ikke blevet undersøgt. Derfor frarådes vaccination med levende eller levende svækkede vacciner under behandling med remibrutinib (se pkt. 4.5).

Remibrutinibs sikkerhed sammen med ikke-levende vacciner er blevet undersøgt. Derfor kan ikke-levende vacciner gives under behandling med remibrutinib. For at optimere immunresponsen på ikke-levende vacciner, skal afbrydelse af behandlingen med remibrutinib overvejes (fra 1 uge før den planlagte vaccination indtil 2 uger efter vaccinationen) (se pkt. 4.5).

Interaktioner

Remibrutinib er et substrat for cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4), og derfor er der risiko for interaktion med andre samtidigt administrerede lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 eller modulerer aktiviteten af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere øger eksponeringen for remibrutinib og kan derfor øge risikoen for bivirkninger af remibrutinib. Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere skal undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af moderate eller stærke CYP3A4-induktorer mindsker eksponeringen for remibrutinib og kan derfor mindske virkningen af remibrutinib. Samtidig anvendelse af moderate eller stærke CYP3A4-induktorer skal undgås (se pkt. 4.5).

Det anbefales at overvåge patienterne hyppigere for potentielle bivirkninger ved anvendelse af remibrutinib sammen med P-gp-substrater (P-glykoprotein) og BCRP-substrater (brystcancer-resistent protein) med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.5).

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Remibrutinib metaboliseres primært af CYP3A4.

Aktive stoffer, der kan øge koncentrationerne af remibrutinib i blodet

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af remibrutinib og stærke CYP3A4-hæmmere skal undgås. Samtidig administration af ritonavir, en stærk CYP3A4/P-gp-hæmmer, førte til stigning i remibrutinibs AUC på 4,3 gange og en stigning i C_{max} på 3,3 gange.

Aktive stoffer, der kan sænke koncentrationerne af remibrutinib i blodet

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af remibrutinib og stærke eller moderate CYP3A4-induktorer skal undgås. Samtidig administration af carbamazepin (en stærk til moderat CYP3A4-induktor) sænkede koncentrationen af remibrutinib i blodet med 74 % (C_{max}) og 78 % (AUC).

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentrationer kan blive ændret af remibrutinib

Transportsubstrater/-hæmmere

Det anbefales at overvåge patienterne hyppigere for potentielle bivirkninger ved anvendelse af remibrutinib sammen med P-gp- og BCRP-substrater med et snævert terapeutisk indeks, især hvor minimale ændringer i koncentration kan føre til bivirkninger. Samtidig administration af digoxin (et P-gp-substrat med et snævert terapeutisk indeks) og remibrutinib førte til en stigning i digoxins AUC på 1,4 gange og en stigning i C_{max} på 2,1 gange. Samtidig administration af rosuvastatin (et BCRP-substrat uden et snævert terapeutisk indeks) og remibrutinib førte til en stigning i rosuvastatins AUC på 1,7 gange og en stigning i C_{max} på 1,6 gange.

I et lægemiddelinteraktionsstudie ledte administration af remibrutinib (100 mg to gange daglig) til en påvirkning af farmakokinetikken for midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat). Det ledte til en stigning i midazolams AUC på 43 % og en stigning i C_{\max} på 27 %. Virkningen af den kliniske dosis af remibrutinib (25 mg to gange daglig) blev ikke undersøgt og kan være anderledes. Remibrutinib bør ikke anvendes ved samtidig administration af CYP3A4-substrater, der har snævre terapeutiske vinduer (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, digoxin, warfarin, carbamazepin).

Orale kontraceptiva

Samtidig administration af remibrutinib forventes ikke at have en negativ indvirkning på virkningen af orale kontraceptiva, som indeholder ethinylestradiol og levonorgestrel (CYP3A4-substrater), da deres eksponering ikke var nedsat ved tilstedeværelse af 100 mg remibrutinib to gange daglig (en stigning på henholdsvis 1,28 og 1,36 gange i C_{\max} og en stigning på henholdsvis 1,16 og 1,39 i AUC).

Remibrutinibs virkning på immunrespons på vacciner

Der foreligger ingen data om virkningerne af levende eller levende svækkede vacciner hos patienter, der får remibrutinib, og disse vacciner må ikke administreres sammen med remibrutinib (se pkt. 4.4).

Baseret på et studie af immunrespons ved vaccination af raske frivillige, kan ikke-levende vacciner gives under behandling med remibrutinib. For at optimere immunresponsen på ikke-levende vacciner skal afbrydelse af behandlingen med remibrutinib overvejes (fra 1 uge før den planlagte vaccination indtil 2 uger efter vaccinationen).

Studie af immunrespons ved vaccination

I et placebokontrolleret studie med raske frivillige, der tog 100 mg remibrutinib to gange daglig, var der ingen signifikant indvirkning på immunresponsen på ikke-levende vacciner ved pausering af remibrutinib i 1 uge før indtil 2 uger efter vaccination. Samtidig behandling med remibrutinib var imidlertid forbundet med en 60 % reduktion i respondenter på den T-celleafhængige PVV23-polysaccharidvaccine, en 21 % reduktion i IgG-respons på keyhole-limpet-hæmocytein-vaccine (KLH, T-celle-afhængigt neoantigen), sammenlignelige responsrater (1 til 14 % reduktion) for 3 ud af de 4 antigener i influenzavaccine (T-celle-afhængig) og en 27 % reduktion for 1 ud af 4 af influenzaantigenerne.

Remibrutinibs virkning på antitrombotika

Der foreligger ingen data om samtidig administration af remibrutinib og antikoagulantia. Risici og fordele ved samtidig administration med antitrombotika og remibrutinib skal tages i betragtning (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Seksuelt aktive kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception (metoder, der resulterer i graviditet hos under 1 %) under behandling med remibrutinib og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at dyreforsøg har vist, at remibrutinib er skadeligt for et foster under udvikling (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af remibrutinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Rhapsido bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Der er ukendt, om remibrutinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med remibrutinib og i 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om remibrutinibs virkning på menneskers fertilitet. Der blev ikke set negative virkninger på fertiliteten i han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rhapsido påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er infektioner i de øvre luftveje (14,7 %) såsom nasofaryngitis (6,6 %) og influenza (2,5 %).

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Desuden er de tilhørende hyppighedskategorier for hver bivirkning defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger*

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje ¹	Meget almindelig
	Herpesvirus-infektioner ²	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Blodudtrædning Petekkier Kontusion ³ Ekkymose Purpura	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig
	Blødning Hæmaturi Epistaxis Konjunktival blødning Gingival blødning	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
	Abdominalsmerter	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Almindelig
* 24uger lange placebokontrollerede fase III-studier i CSU		
¹ Infektion i de øvre luftveje omfatter de foretrukne termer: infektion i de øvre luftveje, akut sinusitis, kronisk sinusitis, H1N1-influenza, influenza, laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, streptokok-faryngitis, faryngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, bakteriel tonsillitis, bakterieinfektion i de øvre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje		
² Herpesvirus-infektioner omfatter de foretrukne termer: herpes simplex, herpes zoster, oral herpes		
³ Kontusion omfatter de foretrukne termer: kontusion, øget tendens til at få blå mærker, hæmatom		

Remibrutinibs sikkerhedsprofil hos patienter, der blev behandlet i op til 52 uger i REMIX-1- og REMIX-2-studierne, forblev den samme som for de bivirkninger, der er rapporteret i tabel 1.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hændelser med mukokutan blødning

I den placebokontrollerede, dobbeltblindede behandlingsperiode på 24 uger i det samlede datasæt (fase III-studierne REMIX-1 og REMIX-2) forekom der hændelser med mukokutan blødning (anført i tabel 1 under "Vaskulære sygdomme") hos 7,8 % af de patienter, der fik behandling med remibrutinib. De hyppigst indberettede hændelser var relateret til blodudtrædning: petekkier (3,8 %) og kontusion (2,3 %). Hos patienter, der fik behandling med remibrutinib, var sværhedsgraden samlet set let for 92,0 % af disse hændelser og moderat for 8,0 %. Mediantiden til indtræden var 25 dage, og medianvarigheden var 22 dage. Alle tilfælde gik spontant over uden yderligere behandling. Der blev ikke set nogen sammenhæng mellem hændelser med mukokutan blødning og lavt trombocytaltal. Samtidig administration af remibrutinib og antikoagulantia var ikke tilladt i kliniske studier, men samtidig administration af trombocyt funktionshæmmende midler (acetylsalicylsyre (≤ 100 mg/dag) eller clopidogrel (≤ 75 mg/dag)) var tilladt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos patienter, der fik behandling med remibrutinib, oplevede 0,5 % hændelser med mukokutan blødning, der førte til seponering af remibrutinib, og 1,0 % oplevede hændelser med mukokutan blødning, der førte til afbrydelse af remibrutinib (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke set nogen tegn på dosisbegrænsende bivirkninger af remibrutinib ved doser på op til 600 mg om dagen i de kliniske fase I-studier. Tegn og symptomer på overdosering af remibrutinib er ikke blevet fastsat, og der er ingen specifik behandling for overdosering af remibrutinib.

I tilfælde af en overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og der skal iværksættes understøttende foranstaltninger efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA60

Virkningsmekanisme

Remibrutinib er en selektiv hæmmer af Bruton's tyrosinkinase (BTK), som danner en kovalent binding med en cysteinrest i det aktive bindingssted af BTK, hvilket fører til vedvarende inaktivering af BTK. Remibrutinibs terapeutiske virkning i CSU opnås gennem hæmning af degranulering af mastceller og basofile granulocytter, herunder frigivelse af histamin og andre proinflammatoriske mediatorer, medieret af patogent IgE eller IgG rettet mod FcεRI eller IgE.

Farmakodynamisk virkning

Kardiel elektrofysiologi

Remibrutinibs virkning på forlængelse af QTc-intervallet blev forudset ved brug af koncentrations-QTc-analyse. Den øvre grænse af 90 % konfidensintervallet for den forudsete middelændring i QTcF var under 10 msek. ved den forventede C_{max} ved supraterapeutiske eksponeringer. Derfor forventes der ingen klinisk signifikant forlængelse af QTcF-intervallet med terapeutiske doser af remibrutinib.

Klinisk virkning og sikkerhed

Remibrutinibs virkning og sikkerhed blev evalueret i to identiske, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-multicenterstudier (REMIX-1 og REMIX-2) hos voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret CSU på trods af behandling med andengenerations-H1-antihistaminer.

I REMIX-1 og REMIX-2 blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten remibrutinib 25 mg eller placebo to gange daglig via oral administration i 24 uger i den dobbeltblindede behandlingsperiode og fortsatte i en ublindt behandlingsperiode på 28 uger, hvor alle patienter fik remibrutinib 25 mg to gange daglig.

I REMIX-1 og REMIX-2 deltog i alt 925 voksne patienter med diagnosen CSU, som var utilstrækkeligt kontrolleret på trods af behandling med en standarddosering af et andengenerations-H1-antihistamin, defineret ved tilstedeværelse af kløe og udslæt i ≥ 6 uger i træk. Alle patienter skulle have en score for ugentlig urticaria-aktivitet (UAS7) ≥ 16 (interval 0 til 42), en score for ugentlig sværhedsgrad af kløe (ISS7) ≥ 6 (interval 0 til 21) og en score for ugentlig sværhedsgrad af udslæt (HSS7) ≥ 6 (interval 0 til 21) i 7 dage før randomisering. Udover at alle patienter fik en stabil dosering af et andengenerations-H1-antihistamin (baggrundsbehandling), måtte patienterne bruge et andet andengenerations-H1-antihistamin efter behov (anfaldsbehandling) ved doser på op til 4 gange standarddosering. Patienter, som havde tegn på klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom, en signifikant blødningsrisiko, koagulationsforstyrrelser, aktiv, kronisk eller tilbagevendende infektion, kronisk eller akut hepatitis med tegn på aktiv hepatitis C eller B, nyresygdom i anamnesen, gastrointestinal blødning i anamnesen eller malignitet i anamnesen i de sidste 5 år, blev ekskluderet fra disse studier.

Demografi og karakteristika ved *baseline* var generelt velafbalancerede på tværs af alle grupper. I REMIX-1 og REMIX-2 var median-alderen henholdsvis 45 år (interval: 18-79 år) og 41 år (interval: 18-81 år), henholdsvis 9,6 % og 7,7 % var ≥ 65 år, og henholdsvis 68,3 % og 65,3 % af patienterne var kvinder. Patienterne havde en gennemsnitlig UAS7 på henholdsvis 30,28 og 29,99, en gennemsnitlig ISS7 på henholdsvis 14,59 og 14,15 og en gennemsnitlig HSS7 på henholdsvis 15,69 og 15,84. Ved *baseline* havde henholdsvis 63,4 % og 59,1 % af patienterne svær sygdom (UAS7 ≥ 28), og henholdsvis 35,1 % og 38,7 % havde moderat sygdom (UAS7 > 16 og < 28). Henholdsvis 51,7 % og 46,6 % af patienterne i REMIX-1 og REMIX-2 havde tidligere haft angioødem. Henholdsvis 68,1 % og 69,2 % af patienterne var naive over for biologiske anti-IgE-lægemidler i REMIX-1 og REMIX-2. Det mest almindeligt anvendte tidligere biologiske anti-IgE-lægemiddel var omalizumab (henholdsvis 19,5 % og 19,0 % i REMIX-1 og REMIX-2).

Den rapporterede gennemsnitlige varighed af CSU ved indskrivning på tværs af behandlingsgrupper var henholdsvis 6,6 og 5,2 år i REMIX-1 og REMIX-2, og henholdsvis 39,4 % og 29,5 % af patienterne havde haft CSU i > 5 år.

Det primære endepunkt i de pivotale studier var:

- absolut ændring i forhold til *baseline* i UAS7 ved uge 12.

De sekundære endepunkter for de pivotale studier var:

- absolut ændring i forhold til *baseline* i ISS7 og HSS7 ved uge 12
- andelen af patienter, som opnåede velkontrolleret sygdom (UAS7 ≤ 6) ved uge 2 og uge 12
- andelen af patienter, som opnåede komplet fravær af kløe og udslæt (UAS7 = 0) ved uge 12
- andelen af patienter, som opnåede en DLQI-score (Dermatology Life Quality Index) = 0-1 (ja/nej) ved uge 12
- antallet af uger med fastholdt kontrol over sygdomsaktivitet (UAS7 ≤ 6) op til uge 12
- antallet af angioødem-fri uger (score for ugentlig angioødem-aktivitet [AAS7] = 0) op til uge 12.

Klinisk respons

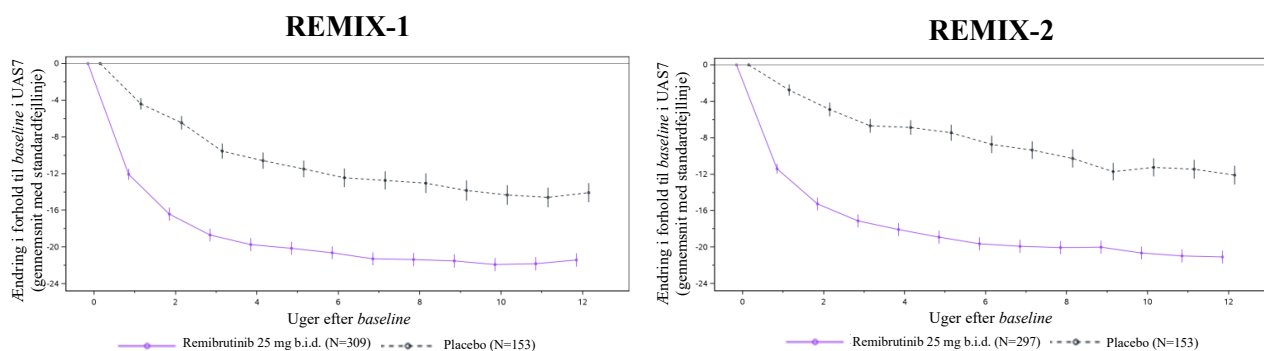
I både REMIX-1 og REMIX-2 blev det primære og alle sekundære endepunkter nået og viste statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer i symptomer i form af kløe og udslæt hos de patienter, der fik behandling med remibrutinib, sammenlignet med patienter, der fik placebo. Resultaterne er vist i tabel 2 og figur 1.

Tabel 2 Virkningsresultater i REMIX-1 og REMIX-2 ved uge 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i UAS7 ved uge 12				
LS-middelværdi (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS-middelværdi (SE) CFB-forskel vs. placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95 % CI for forskel	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-værdi	$< 0,001$		$< 0,001$	
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i ISS7 ved uge 12				
LS-middelværdi (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS-middelværdi (SE) CFB, forskel vs. placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95 % CI for forskel	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-værdi	$< 0,001$		$< 0,001$	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i HSS7 ved uge 12				
LS-middelværdi (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS-middelværdi (SE) CFB, forskul vs. placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95 % CI for forskel	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
Andel af patienter med UAS7 ≤ 6 ved uge 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Behandlingsforskul vs. placebo	30,20		24,55	
(95 % CI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
Andel af patienter med UAS7 ≤ 6 ved uge 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Behandlingsforskul vs. placebo	25,44		27,61	
(95 % CI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
Andel af patienter med UAS7 = 0 ved uge 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Behandlingsforskul vs. placebo	20,55		21,60	
(95 % CI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
Andel af patienter med DLQI-respons = 0-1 ved uge 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Behandlingsforskul vs. placebo	17,65		18,21	
(95 % CI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
Kumulativt antal uger med UAS7 ≤ 6 mellem <i>baseline</i> og uge 12				
LS-middelværdi (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Rateforhold	2,69		3,26	
(95 % CI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
Kumulativt antal uger med AAS7 = 0 mellem <i>baseline</i> og uge 12				
LS-middelværdi (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Rateforhold	1,25		1,32	
(95 % CI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-værdi	< 0,001		< 0,001	
LS-middelværdi: mindste kvadraters middelværdi, SE: standardfejl, CFB: ændring i forhold til <i>baseline</i> , CI: konfidensinterval, p-værdi: ensidet p-værdi, UAS7: score for ugentlig urticaria-aktivitet, ISS7: score for ugentlig sværhedsgrad af kløe, HSS7: score for ugentlig sværhedsgrad af udslæt, DLQI: dermatologisk livskvalitetsindeks, AAS7: score for ugentlig angioødem-aktivitet.				
^a Alle endepunkter med nominel ensidet p < 0,001				
^b Ét endepunkt fra uge 2 (alle andre endepunkter er fra uge 12)				

Figur 1 Gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* i UAS7 op til uge 12 i REMIX-1 og REMIX-2 (observerede data)



b.i.d. = to gange daglig

Undergruppeanalyser påviste en fastholdt behandlingsfordel med remibrutinib i forhold til placebo på tværs af undergrupper, herunder tidligere eksponering for biologiske anti-IgE-lægemidler og samlet IgE-niveau.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rhapsido i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med CSU (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Remibrutinib absorberes hurtigt og når C_{max} i blodet ca. 1 time efter dosering på tværs af alle undersøgte doser (0,5 mg til 600 mg). Absorption anses for at være stort set komplet (86,9 %). Den absolutte orale biotilgængelighed er 33,8 %.

Virkning af mad

Remibrutinibs AUC steg med 33 % og C_{max} faldt med 5 % ved et fedtrigt måltid sammenlignet med fastetilstand efter administration af remibrutinib. Remibrutinib kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Remibrutinib fordeles hurtigt til blodlegemerne med et blod-til-plasma-forhold på 0,813. Plasmaproteinbinding er 95,4 % uden koncentrationsafhængighed. På baggrund af samlede data fra populationsfarmakokinetisk (PopPK)-analyse var fordelingsvolumenet ved *steady state* 58 liter (centralt kompartment) og 1.180 liter (perifert kompartment).

Biotransformation

Remibrutinib metaboliseres primært af CYP3A4, hvilket fører til dannelse af 18 inaktive metabolitter, som alle cirkulerer i lave mængder. Remibrutinib var det hyppigst forekommende stof i blodet (16,7 %).

In vitro-studier

CYP-metabolisering *in vitro* drives hovedsagelig af CYP3A4. *In vitro*-data viste, at remibrutinib er et P-gp-substrat.

Elimination

Remibrutinib har en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på mellem 1 og 2 timer ved *steady state*. Den gennemsnitlige tilsyneladende oral clearance ved *steady state* (CL_{ss}/F), som fastlagt i PopPK-analysen, er 160 liter/t. Efter intravenøs administration af 100 mg [^{14}C]-remibrutinib var udskillelsen af radioaktivitet (remibrutinib og metabolitter) ca. 72,9 % af den administrerede dosis i fæces og 27,1 % i urin. Renal udskillelse af uforandret remibrutinib efter oral administration var under 1 % af dosen.

Linearitet/non-linearitet

Remibrutinibs farmakokinetik ved *steady state* er omtrent lineær ved det samlede daglige dosisinterval på 10 til 200 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD)-data estimerede en BTK-okkupans på ≥ 96 % i blod, som blev opretholdt gennem hele dagen med remibrutinib 25 mg to gange daglig.

Særlige populationer

PopPK-analyse viste, at der ikke er nogen klinisk relevante virkninger af alder (18 til 80 år), køn (63,5 % kvinder og 36,5 % mænd), race/etnicitet (59,3 % ikke-asiater, 8,8 % kinesere fra fastlandet, 12,2 % japanere og 19,7 % andre asiater) og legemsvægt (39 til 162 kg, gennemsnit 74,8 kg) på remibrutinibs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Virkningerne af nedsat nyrefunktion på remibrutinibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i et dedikeret klinisk studie. I en PopPK-analyse blev der ikke set noget klinisk betydningsfuldt forhold mellem nyrefunktionsundersøgelser og remibrutinibs farmakokinetik. I PopPK-analysen havde 19,3 %, 2,2 % og 0,1 % af studiedeltagerne henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Remibrutinibs C_{max} og AUC ved *steady state* steg henholdsvis 1,85 gange og 2,15 gange hos studiedeltagere med let nedsat leverfunktion (ChildPugh klasse A), henholdsvis 1,65 gange og 2,07 gange hos studiedeltagere med moderat nedsat leverfunktion (ChildPugh klasse B) og henholdsvis 1,99 gange og 3,12 gange hos studiedeltagere med svært nedsat leverfunktion (ChildPugh klasse C) i forhold til studiedeltagere med normal leverfunktion efter en oral dosis af 25 mg remibrutinib to gange daglig. Der var ingen ændring i remibrutinibs proteinbinding hos studiedeltagere med nedsat leverfunktion sammenlignet med studiedeltagere med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier af farmakokinetik med remibrutinib hos patienter under 18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Remibrutinib hæmmede primært antistofrespons i farmakologiske forsøg med gnavere og øgede blødningstid i rottehaler i vurdering af hæmostase. Disse observationer, som forekom ved farmakologiske og klinisk relevante eksponeringer, blev anset for at være forbundet med remibrutinibs virkning på specifikke henholdsvis B-celle- og trombocytfunktioner. Non-kliniske data viste ingen yderligere speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og fototoksicitet.

Reproduktionstoksicitet

I embryoføtale udviklings (EFD)-forsøg med drægtige kaniner forekom et større antal eksterne medfødte misdannelser (åbne/uklare øjne, små kæber, hyperfleksion af forben) og maternel toksicitet (forbigående reduceret fødeindtag og uønskede kliniske tegn) ved ca. 141 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD) på 25 mg to gange daglig og ved den NOAEL-baserede sikkerhedsmargin (niveau, hvor der ikke observeres nogen uønsket virkning) på 23 gange MRHD på 25 mg to gange daglig baseret på AUC. Det blev vurderet usandsynligt, at de føtale fund skyldtes maternel toksicitet. Der blev ikke set nogen virkning på EFD i rotter med den NOAEL-baserede sikkerhedsmargin på 126 gange i forhold til *steady state* AUC sammenlignet med eksponering hos mennesker ved MRHD.

I præ- og postnatal udviklings (PPND)-forsøg med rotter inducerede remibrutinib bivirkninger, som påvirkede moderdyrene (moribund tilstand og kliniske tegn på toksicitet, lidt længere gestationslængde) og afkom op til laktationsdag 1 (lidt større gennemsnitligt antal dødfødte, døde eller manglende unger og mindre gennemsnitlige kuldstørrelser) med en NOAEL-baseret sikkerhedsmargen for moderdyr og afkom på omtrent 67 gange MRHD på 25 mg to gange daglig baseret på AUC. Der blev ikke set nogen bivirkninger for det overlevede afkom, der nåede voksenalderen.

I et fertilitetsforsøg med rotter påvirkede remibrutinib ikke fertiliteten i hun- eller hanrotter op til de maksimale opnåelige eksponeringer på 79 og 15 gange højere end MRHD på 25 mg to gange daglig baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Copovidon
Croscarmellosenatrium
Natriumstearylfumarat
Natriumlaurylsulfat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol
Macrogol 4000
Talcum
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rhapsido leveres i PA/alu/PVC/alu (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium) blistre med foliebagside af aluminium og fås i pakninger med 30, 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2024/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rhapsido 25 mg filmovertrukne tabletter
remibrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg remibrutinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Må ikke deles, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2024/001	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/26/2024/002	60 filmovertrukne tabletter
EU/1/26/2024/003	180 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rhapsido 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rhapsido 25 mg tabletter
remibrutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rhapsido 25 mg filmovertrukne tabletter remibrutinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rhapsido
3. Sådan skal du tage Rhapsido
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rhapsido indeholder det aktive stof remibrutinib, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes Bruton's tyrosinkinase (BTK)-hæmmere.

Rhapsido anvendes til at behandle voksne med kronisk (langvarig) spontan nældefeber (CSU), når behandling med antihistaminer ikke virker godt nok.

Hos personer med CSU kan der forekomme symptomer, når immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) bliver overaktivt. Visse immunceller aktiverer et protein, der hedder Bruton's tyrosinkinase (BTK), som forårsager nældefeber, kløe og/eller hævelse. Remibrutinib virker ved at blokere BTK, hvilket er med til at forhindre immuncellerne i at blive overaktive og reducerer betændelse, så CSU-symptomerne optræder sjældnere og er mindre alvorlige.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rhapsido

Tag ikke Rhapsido

- hvis du er allergisk over for remibrutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rhapsido (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rhapsido:

- hvis du har eller nogensinde har haft unormal tendens til at få blå mærker eller blødning, eller hvis du tager lægemidler, som kan øge din risiko for blødning. Se punktet "Brug af andre lægemidler sammen med Rhapsido" nedenfor.

- hvis du for nylig er blevet opereret eller planlægger at blive opereret. Lægen vil måske bede dig om at holde op med at tage Rhapsido i en kort periode før (3 til 7 dage) og efter (3 til 7 dage) din operation.
- hvis du for nylig er blevet vaccineret eller planlægger at blive vaccineret. Visse typer vacciner (kaldet levende eller levende svækkede vacciner) frarådes under behandling med Rhapsido. Hvis du har fået eller planlægger at få en anden type vaccine (kaldet en ikke-levende vaccine), vil lægen måske bede dig om at holde op med at tage Rhapsido i 1 uge før og 2 uger efter vaccinationen.
- hvis du tager andre lægemidler, da disse kan påvirke virkningen af Rhapsido. Se afsnittet ”Brug af andre lægemidler sammen med Rhapsido” nedenfor.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn eller unge under 18 år. Det er ikke blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Rhapsido

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler, der fås i håndkøb.

Rhapsido kan medføre, at du bløder nemmere. Det betyder, at du skal fortælle det til lægen, hvis du tager andre lægemidler eller kosttilskud, der øger din risiko for blødning (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” ovenfor). Det omfatter følgende:

- lægemidler, der bruges til at lindre smerter, nedsætte feber eller forebygge blodpropper, såsom acetylsalicylsyre.
- lægemidler, der bruges til at behandle blodpropper, såsom clopidogrel.
- lægemidler, der bruges til at fortynde blodet, såsom warfarin.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler, da de kan øge risikoen for at få bivirkninger af Rhapsido, eller Rhapsido kan øge risikoen for at få bivirkninger af dem:

- lægemidler, der bruges til at behandle hiv-infektion, såsom ritonavir.
- lægemidler, der bruges til at behandle hjerteproblemer, såsom digoxin.
- lægemidler, der bruges til at behandle forhøjet kolesterol, såsom rosuvastatin.
- lægemidler, der bruges til bedøvelse eller mod søvnforstyrrelser, såsom midazolam.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler, da de kan nedsætte virkningen af Rhapsido:

- lægemidler, der bruges til at behandle visse former for krampeanfald, såsom carbamazepin.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du for nylig er blevet vaccineret eller planlægger at blive vaccineret (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” ovenfor).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Behandling med Rhapsido frarådes under graviditeten eller hos kvinder, som kan blive gravide, og som ikke bruger sikker prævention. Det skyldes, at dyreforsøg har vist, at Rhapsido kan skade det ufødte barn.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Rhapsido og i én uge efter, at du er holdt op med behandlingen, da det ikke vides, om Rhapsido går over i modermælken.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Rhapsido og i mindst én uge efter, at du er holdt op med behandlingen. Tal med din læge om sikker prævention.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rhapsido påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Rhapsido indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Rhapsido

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én 25 mg tablet to gange daglig: én gang om morgenen og én gang om aftenen.

- Synk tabletten hel med vand.
- Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletten, før du synker den, da det kan have betydning for, hvor meget lægemiddel, der optages i kroppen.
- Tag Rhapsido på samme tidspunkt hver dag. Det vil hjælpe dig med at huske at tage tabletten.
- Du kan tage Rhapsido med eller uden mad.

Rhapsido og operation

Fortæl det til lægen, hvis du er blevet opereret for nylig eller skal have en planlagt operation. Lægen vil måske bede dig om at holde op med at tage Rhapsido i 3 til 7 dage før og 3 til 7 dage efter et planlagt medicinsk indgreb eller en operation.

Hvis du har taget for meget Rhapsido

Kontakt lægen med det samme, hvis du har taget for meget Rhapsido. Hvis du får besked på at tage på hospitalet, skal du tage pakningen med tabletter og denne indlægsseddel med.

Hvis du har glemt at tage Rhapsido

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Rhapsido

Hvis du stopper behandlingen med Rhapsido, kan dine CSU-symptomer vende tilbage. Hold ikke op med at tage Rhapsido, medmindre lægen har fortalt dig, at du skal holde op.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alle følgende bivirkninger er lette til moderate.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Infektioner i næse og svælg (infektion i de øvre luftveje)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Herpesvirus-infektion
- Hovedpine
- Blodudtrædninger
- Små røde pletter under huden (petekkier)
- Blodudtrædning under huden (kontusion)
- Blødning under huden med blå eller lilla pletter (ekchymose)
- Lysereød- eller brunfarvet urin/blod i urinen (hæmaturi)

- Kvalme
- Mavesmerter
- Rygsmerter
- Feber (pyreksi)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Næseblod (epistaxis)
- Lilla eller rødbrune pletter på huden (purpura)
- En plan, høj rød plet i det hvide i øjnene (konjunktival blødning)
- Blødning fra tandkødet (gingival blødning)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterfolien efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rhapsido indeholder:

- Aktivt stof: remibrutinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg remibrutinib.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium, natriumstearylfumarat, natriumlaurylsulfat. Tabletovertrækket består af polyvinylalkohol, macrogol 4000, talcum, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Rhapsido leveres som 25 mg filmovertrukne tabletter. Tabletterne er lysegule, runde og buede. De har ”LV” på den ene side og virksomhedens logo på den anden side. Tablettens diameter er cirka 7 mm.

Rhapsido leveres i blistre og er tilgængelig i pakninger med 30, 60 eller 180 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.