

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rhapsido 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de rémibrutinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé jaune clair, rond, incurvé, d'un diamètre de 6,7 à 7,6 mm, portant l'inscription « LV » gravée sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rhapsido est indiqué dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée (UCS) chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'urticaire chronique spontanée.

Posologie

La dose recommandée de rémibrutinib est de 25 mg deux fois par jour par voie orale, une fois le matin et une fois le soir.

Si un patient oublie une ou plusieurs doses de rémibrutinib, il doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre de doses supplémentaires de rémibrutinib pour compenser la ou les doses oubliées.

Il est recommandé aux prescripteurs de réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients qui n'ont présenté aucune réponse après 24 semaines de traitement pour l'UCS.

Interruption du traitement

Il est recommandé d'interrompre le rémibrutinib pendant 3 à 7 jours avant une intervention chirurgicale et pendant les 3 à 7 jours suivant l'intervention, en fonction du type d'intervention chirurgicale et du risque de saignement (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (âgés de ≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). Les données disponibles sur l'utilisation de rémibrutinib chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de rémibrutinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Rhapsido ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 6 ans en raison de l'impact potentiel inconnu sur la maturation de l'immunité humorale (par exemple, la production d'immunoglobulines protectrices et de lymphocytes B mémoire).

La sécurité et l'efficacité de rémibrutinib chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le rémibrutinib peut être pris avec ou sans nourriture. Il convient d'informer les patients d'avaler le comprimé entier avec de l'eau. Les comprimés ne doivent pas être fractionnés, écrasés ni croqués pour garantir l'administration correcte de la totalité de la dose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de saignement

Des saignements mucocutanés d'intensité légère à modérée sont survenus chez des patients traités par le rémibrutinib. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient liés aux ecchymoses, tels que les pétéchies et les contusions (voir rubrique 4.8).

Les patients recevant des agents antithrombotiques en association avec le rémibrutinib peuvent présenter un risque accru de saignement. Les risques et les bénéfices de l'administration concomitante d'agents antithrombotiques avec le rémibrutinib doivent être pris en compte (voir rubrique 4.5).

Il convient d'informer les patients de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'un saignement important. En cas de suspicion de saignement important, le traitement par le rémibrutinib doit être interrompu. Après résolution, le traitement peut être repris si le bénéfice attendu est supérieur au risque.

Il est recommandé d'interrompre le traitement par le rémibrutinib pendant 3 à 7 jours avant une intervention chirurgicale et pendant les 3 à 7 jours suivant l'intervention, en fonction du type d'intervention chirurgicale et du risque de saignement (voir rubrique 4.2).

Vaccinations

La sécurité de rémibrutinib avec les vaccins vivants ou vivants atténués n'a pas été étudiée. Par conséquent, la vaccination avec les vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée pendant le traitement par le rémibrutinib (voir rubrique 4.5).

La sécurité de rémibrutinib avec les vaccins non vivants a été étudiée, par conséquent, les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant le traitement par le rémibrutinib. Afin d'optimiser la réponse immunitaire aux vaccins non vivants, l'interruption du traitement par le rémibrutinib doit être considérée (à partir d'une semaine avant la date prévue pour la vaccination jusqu'à 2 semaines après la vaccination) (voir rubrique 4.5).

Interactions

Le rémibrutinib est un substrat de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), par conséquent, une potentielle interaction existe avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante qui sont métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent l'activité du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente l'exposition au rémibrutinib et par conséquent peut augmenter le risque d'effets indésirables avec le rémibrutinib. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 diminue l'exposition au rémibrutinib et par conséquent peut diminuer l'efficacité de rémibrutinib. L'utilisation concomitante avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de surveiller les patients plus fréquemment afin de détecter de potentiels effets indésirables lorsque le rémibrutinib est utilisé avec des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et des substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) à une marge thérapeutique étroite (voir rubrique 4.5).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rémibrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations sanguines de rémibrutinib

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rémibrutinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. L'administration concomitante du ritonavir, un inhibiteur puissant du CYP3A4/de la P-gp, a entraîné l'augmentation de l'ASC de 4,3 fois et de la C_{max} de 3,3 fois de rémibrutinib.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations sanguines de rémibrutinib

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rémibrutinib avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée. L'administration concomitante de la carbamazépine (un inducteur puissant à modéré du CYP3A4) a diminué l'exposition sanguine de rémibrutinib de 74 % (C_{max}) et de 78 % (ASC).

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le rémibrutinib

Substrats/inhibiteurs de protéines de transport

Il est recommandé de surveiller les patients plus fréquemment afin de détecter de potentiels effets indésirables lors de l'utilisation de rémibrutinib avec les substrats de la P-gp et de la BCRP à marge thérapeutique étroite, en particulier lorsque de faibles variations de concentration peuvent entraîner des effets indésirables. L'administration concomitante de la digoxine (un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite) avec le rémibrutinib a entraîné l'augmentation de l'ASC de 1,4 fois et de la C_{max} de 2,1 fois de la digoxine. L'administration concomitante de la rosuvastatine (un substrat de la BCRP dont la marge thérapeutique n'est pas étroite) avec le rémibrutinib a entraîné l'augmentation de l'ASC de 1,7 fois et de la C_{max} de 1,6 fois de la rosuvastatine.

Dans une étude d'interaction médicamenteuse, l'effet de l'administration de rémibrutinib (100 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique du midazolam (un substrat sensible du CYP3A4) a entraîné l'augmentation de l'ASC de 43 % et de la C_{max} de 27 % du midazolam. L'effet de la dose clinique de rémibrutinib (25 mg deux fois par jour) n'a pas été étudié et pourrait être différent. Le rémibrutinib ne doit pas être utilisé en cas d'administration concomitante de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple ciclosporine, tacrolimus, digoxine, warfarine, carbamazépine).

Contraceptifs oraux

Il n'est pas attendu que l'administration concomitante de rémibrutinib ait un impact négatif sur l'efficacité des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (substrats du CYP3A4), car leur exposition n'a pas été diminuée en présence de 100 mg de rémibrutinib deux fois par jour (augmentations de 1,28 et 1,36 fois de la C_{max} et de 1,16 et 1,39 fois de l'ASC, respectivement).

Effet de rémibrutinib sur la réponse immunitaire aux vaccins

Aucune donnée n'est disponible sur les effets des vaccins vivants ou vivants atténués chez les patients recevant le rémibrutinib et ces vaccins ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec le rémibrutinib (voir rubrique 4.4).

D'après une étude sur la réponse immunitaire vaccinale chez des volontaires sains, les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant le traitement par le rémibrutinib. Afin d'optimiser la réponse immunitaire aux vaccins non vivants, l'interruption du traitement par le rémibrutinib doit être considérée (à partir d'une semaine avant la date prévue pour la vaccination jusqu'à 2 semaines après la vaccination).

Étude de la réponse immunitaire à la vaccination

Dans une étude contrôlée par placebo menée chez des volontaires sains ayant reçu 100 mg de rémibrutinib deux fois par jour, la réponse immunitaire aux vaccins non vivants n'a pas été significativement impactée lorsque le rémibrutinib a été interrompu une semaine avant et jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Cependant, l'administration concomitante de rémibrutinib a été associée à une diminution de 60 % des répondeurs au vaccin pneumococcique polysaccharidique (PPV23) indépendant des cellules T, à une diminution de 21 % de la réponse IgG au vaccin à hémocyanine de patelle (*Keyhole Limpet Haemocyanin*, KLH, néoantigène dépendant des cellules T), à des taux de réponse comparable (diminution de 1 à 14 %) pour 3 des 4 antigènes du vaccin contre la grippe (dépendant des cellules T) et à une diminution de 27 % pour 1 des 4 antigènes contre la grippe.

Effet de rémibrutinib sur les agents antithrombotiques

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration concomitante de rémibrutinib avec des anticoagulants. Les risques et les bénéfices de l'administration concomitante d'agents antithrombotiques avec le rémibrutinib doivent être pris en compte (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes sexuellement actives en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (méthodes associées à des taux de grossesse inférieurs à 1 %) pendant le traitement par le rémibrutinib et pendant au moins une semaine après la dernière dose. Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études menées chez l'animal ont montré que le rémibrutinib était nocif pour le fœtus en développement (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de rémibrutinib chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Rhapsido n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le rémibrutinib/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par le rémibrutinib et pendant une semaine après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de rémibrutinib sur la fertilité humaine. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rhapsido n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (14,7 %) telles que la rhinopharyngite (6,6 %) et la grippe (2,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables*

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures ¹	Très fréquent
	Infections à herpès virus ²	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Affections vasculaires	Ecchymoses (bleus) Pétéchies Contusion ³ Ecchymose Purpura	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent
	Saignement Hématurie Épistaxis Saignement conjonctival Saignement gingival	Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dorsale	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
<p>* Étude de phase III de 24 semaines contrôlée par placebo dans l'UCS</p> <p>¹ Infections des voies respiratoires supérieures regroupent les termes préférentiels : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, sinusite chronique, grippe H1N1, grippe, laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, pharyngite streptococcique, pharyngotonsillite, rhinite, sinusite, angine, tonsillite bactérienne, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures</p> <p>² Infections à herpès virus regroupent les termes préférentiels : herpès simplex, zona, herpès buccal</p> <p>³ Contusion regroupe les termes préférentiels : contusion, tendance croissante aux ecchymoses (bleus), hématome</p>		

Le profil de sécurité de rémibrutinib chez les patients traités pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines dans les études REMIX-1 et REMIX-2 est resté cohérent avec les effets indésirables rapportés dans le Tableau 1.

Description de certains effets indésirables sélectionnés

Saignements mucocutanés

Au cours de la période de traitement en double aveugle, contrôlée par placebo, de 24 semaines des données combinées (études de phase III REMIX-1 et REMIX-2), des saignements mucocutanés (mentionnés dans le Tableau 1 sous « Affections vasculaires ») sont survenus chez 7,8 % des patients traités par le rémibrutinib. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient liés aux ecchymoses (bleus) : pétéchies (3,8 %) et contusion (2,3 %). Globalement, chez les patients traités par le rémibrutinib, 92,0 % de ces événements étaient d'intensité légère et 8,0 % d'intensité modérée. Le délai médian d'apparition a été de 25 jours et la durée médiane de 22 jours. Tous les cas ont été résolus spontanément sans traitement additionnel. Aucune corrélation n'a été observée entre les saignements mucocutanés et un faible taux de plaquettes. L'administration concomitante de rémibrutinib avec des anticoagulants n'était pas autorisée dans les études cliniques, mais l'administration concomitante d'antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique (≤ 100 mg/jour) ou clopidogrel (≤ 75 mg/jour)) était autorisée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Chez les patients traités par le rémibrutinib, 0,5 % ont présenté des saignements mucocutanés ayant entraîné l'arrêt de rémibrutinib et 1,0 % ayant entraîné l'interruption de rémibrutinib (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun événement indésirable limitant la dose n'a été observé avec le rémibrutinib à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour dans les études cliniques de phase I. Les signes et les symptômes d'un surdosage de rémibrutinib n'ont pas été établis et il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de rémibrutinib.

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et des mesures d'accompagnement doivent être instaurées si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA60

Mécanisme d'action

Le rémibrutinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui forme une liaison covalente avec un résidu cystéine au niveau du site actif de la BTK, entraînant ainsi une inactivation durable de la BTK. L'effet thérapeutique de rémibrutinib dans l'UCS est obtenu par l'inhibition de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, incluant la libération d'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires, médiée par des IgE ou des IgG pathogènes dirigées contre les FcεRI ou les IgE.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Les effets de rémibrutinib sur l'allongement de l'intervalle QTc ont été prédits à l'aide d'une analyse concentration-QTc. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la variation moyenne estimée du QTcF était inférieure à 10 msec à la C_{max} attendue aux expositions supratherapeutiques. Par conséquent, aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF n'est attendu aux doses thérapeutiques de rémibrutinib.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de rémibrutinib ont été évaluées dans deux études de phase III identiques, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo (REMIX-1 et REMIX-2) chez des patients adultes présentant une UCS insuffisamment contrôlée malgré un traitement par antihistaminiques anti-H1 de deuxième génération.

Dans REMIX-1 et REMIX-2, les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir soit 25 mg de rémibrutinib, soit un placebo, respectivement, administré par voie orale deux fois par jour pendant 24 semaines au cours de la période de traitement en double aveugle, suivie d'une période de traitement en ouvert de 28 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu 25 mg de rémibrutinib deux fois par jour.

Les études REMIX-1 et REMIX-2 ont inclus au total 925 patients adultes atteints d'UCS insuffisamment contrôlée malgré un traitement par une dose standard d'antihistaminiques anti-H1 de deuxième génération et définie par la présence d'un prurit et d'urticaire pendant ≥ 6 semaines consécutives. Tous les patients devaient présenter un score d'activité de l'urticaire hebdomadaire (UAS7) ≥ 16 (classé de 0 à 42), un score de sévérité du prurit hebdomadaire (ISS7) ≥ 6 (classé de 0 à 21) et un score de sévérité de l'urticaire hebdomadaire (HSS7) ≥ 6 (classé de 0 à 21) pendant 7 jours précédents la randomisation. En plus du fait que tous les patients recevaient une dose stable d'un antihistaminique anti-H1 de deuxième génération (traitement de fond), les patients étaient autorisés à utiliser un autre antihistaminique anti-H1 de deuxième génération selon leurs besoins (traitement de secours), à des doses pouvant atteindre jusqu'à quatre fois la dose standard. Les patients étaient exclus de ces études s'ils présentaient des signes de maladie cardiovasculaire cliniquement significative, un risque hémorragique significatif, des troubles de la coagulation, une infection en cours, chronique ou récurrente, une maladie hépatique chronique ou aiguë avec signes d'hépatite C ou B en cours, des antécédents de maladie rénale, des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou des antécédents de maladie maligne au cours des 5 dernières années.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les groupes. Dans REMIX-1 et REMIX-2, l'âge médian était de 45 ans (de 18 à 79 ans) et 41 ans (de 18 à 81 ans), avec respectivement 9,6 % et 7,7 % des patients âgés de ≥ 65 ans et 68,3 % et 65,3 % des patients de sexe féminin. Les patients avaient 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 moment de l'inclusion, 63,4 % et 59,1 % des patients présentaient une maladie sévère (UAS7 ≥ 28) et 35,1 % et 38,7 % présentaient une maladie modérée (UAS7 > 16 et < 28), respectivement. Dans REMIX-1 et REMIX-2, respectivement 51,7 % et 46,6 % des patients présentaient des antécédents d'angioœdème. Dans REMIX-1 et REMIX-2, respectivement 68,1 % et 69,2 % des patients étaient naïfs de traitement biologique anti-IgE. Le médicament biologique anti-IgE le plus fréquemment utilisé auparavant était l'omalizumab (19,5 % et 19,0 % dans REMIX-1 et REMIX-2, respectivement).

La durée moyenne rapportée de l'UCS à l'inclusion dans tous les groupes de traitement était de 6,6 et 5,2 ans dans REMIX-1 et REMIX-2, respectivement, avec 39,4 % et 29,5 % des patients qui présentaient une UCS depuis > 5 ans.

Le critère d'évaluation principal des études pivot était :

- variation absolue du score UAS7 entre l'inclusion et la semaine 12.

Les critères d'évaluation secondaires des études pivot étaient :

- variation absolue des scores ISS7 et HSS7 entre l'inclusion et la semaine 12 ;
- pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle satisfaisant de la maladie (UAS7 ≤ 6) aux semaines 2 et 12 ;
- pourcentage de patients ayant obtenu une absence complète de prurit et d'urticaire (UAS7 = 0) à la semaine 12 ;
- pourcentage de patients ayant obtenu un index de qualité de vie en dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) = 0-1 (oui/non) à la semaine 12 ;
- nombre de semaines avec maintien du contrôle de l'activité de la maladie (UAS7 ≤ 6) jusqu'à la semaine 12 ;
- nombre de semaines sans angioœdème (score d'activité de l'angioœdème hebdomadaire [AAS7] = 0) jusqu'à la semaine 12.

Réponse clinique

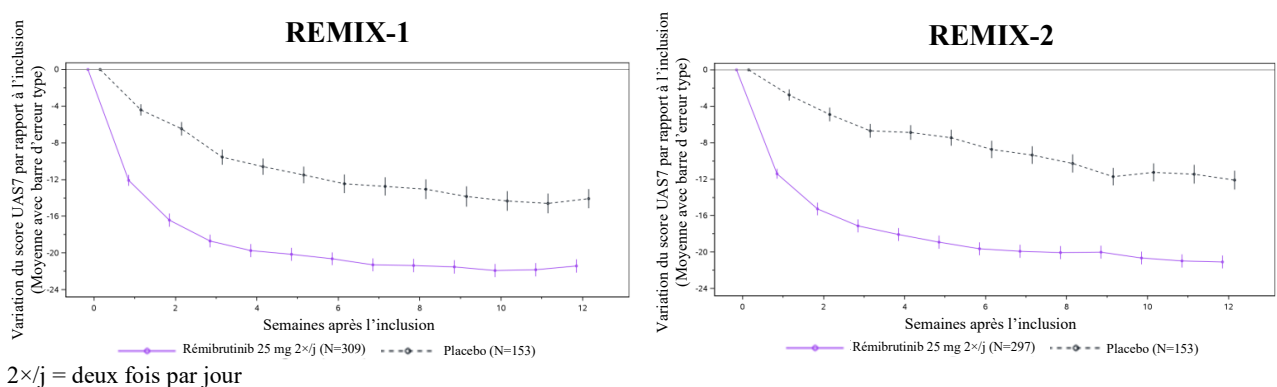
Dans les deux études REMIX-1 et REMIX-2, le critère d'évaluation principal et l'ensemble des critères d'évaluation secondaires ont été atteints et ont montré des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes des symptômes de prurit et d'urticaire chez les patients traités par le rémibrutinib par rapport aux patients recevant le placebo. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2 et la Figure 1.

Tableau 2 Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans REMIX-1 et REMIX-2^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Rémibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Rémibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Variation du score UAS7 entre l'inclusion et la semaine 12				
Variation de la MMC par rapport à l'inclusion (ET)	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Différence entre la variation de la MMC par rapport à l'inclusion (ET) comparée à celle du placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
IC 95 % de la différence	-8,45 ; -4,00		-9,91 ; -5,46	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Variation du score ISS7 entre l'inclusion et la semaine 12				
Variation de la MMC par rapport à l'inclusion (ET)	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Différence entre la variation de la MMC par rapport à l'inclusion (ET) comparée à celle du placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
IC 95 % de la différence	-3,70 ; -1,56		-4,29 ; -2,16	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Variation du score HSS7 entre l'inclusion et la semaine 12				
Variation de la MMC par rapport à l'inclusion (ET)	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Différence entre la variation de la MMC par rapport à l'inclusion (ET) comparée à celle du placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
IC 95 % de la différence	-4,85 ; -2,36		-5,71 ; -3,23	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Pourcentage de patients présentant un score UAS7 ≤ 6 à la semaine 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Différence entre le traitement et le placebo	30,20		24,55	
(IC 95 %)	24,30 ; 36,10		18,31 ; 30,80	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Pourcentage de patients présentant un score UAS7 ≤ 6 à la semaine 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Différence entre le traitement et le placebo	25,44		27,61	
(IC 95 %)	16,48 ; 34,39		19,14 ; 36,08	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Rémibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Rémibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Pourcentage de patients présentant un score UAS7 = 0 à la semaine 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Différence entre le traitement et le placebo	20,55		21,60	
(IC 95 %)	13,35 ; 27,75		15,10 ; 28,10	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Pourcentage de patients présentant un score DLQI = 0-1 à la semaine 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Différence entre le traitement et le placebo	17,65		18,21	
(IC 95 %)	9,14 ; 26,16		9,96 ; 26,45	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Nombre cumulé de semaines avec un score UAS7 ≤ 6 entre l'inclusion et la semaine 12				
MMC (ET)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Risque relatif	2,69		3,26	
(IC 95 %)	(2,01 ; 3,61)		(2,26 ; 4,71)	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
Nombre cumulé de semaines avec un score AAS7 = 0 entre l'inclusion et la semaine 12				
MMC (ET)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Risque relatif	1,25		1,32	
(IC 95 %)	(1,12 ; 1,41)		(1,17 ; 1,49)	
Valeur de p	< 0,001		< 0,001	
MMC : moyenne des moindres carrés, ET : écart type, IC : intervalle de confiance, valeur de p : valeur de p unilatérale, UAS7 : score d'activité de l'urticaire hebdomadaire, ISS7 : score de sévérité du prurit hebdomadaire, HSS7 : score de sévérité de l'urticaire hebdomadaire, DLQI : index de qualité de vie en dermatologie, AAS7 : score d'activité de l'angioedème hebdomadaire.				
a Tous les critères d'évaluation avec valeur de p nominale unilatérale < 0,001				
b Un critère d'évaluation à partir de la semaine 2 (tous les autres critères d'évaluation sont à partir de la semaine 12)				

Figure 1 Variation moyenne du score UAS7 par rapport à l'inclusion jusqu'à la semaine 12 dans REMIX-1 et REMIX-2 (données observées)



Les analyses en sous-groupes ont montré un bénéfice thérapeutique constant avec le rémibrutinib par rapport au placebo dans tous les sous-groupes, y compris avec exposition antérieure à des médicaments biologiques anti-IgE et selon le taux d'IgE totales à l'inclusion.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rhapsido dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'UCS (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rémibrutinib est rapidement absorbé et la C_{max} dans le sang est atteinte environ 1 heure après la prise pour toutes les doses étudiées (0,5 mg à 600 mg). L'absorption est considérée comme quasi complète (86,9 %). La biodisponibilité orale absolue est de 33,8 %.

Effet des aliments

L'ASC de rémibrutinib a augmenté de 33 % et la C_{max} a diminué de 5 %, respectivement, avec un repas riche en graisses par rapport à une administration de rémibrutinib à jeun. Le rémibrutinib peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le rémibrutinib est rapidement distribué dans les cellules sanguines avec un ratio sang/plasma de 0,813. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 95,4 % et n'est pas concentration-dépendant. Sur la base des données poolées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (PopPK), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 58 litres (compartiment central) et de 1 180 litres (compartiment périphérique).

Biotransformation

Le rémibrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, entraînant la formation de 18 métabolites inactifs, tous en faibles quantités dans la circulation. Le rémibrutinib était le composé le plus abondant dans le sang (16,7 %).

Études in vitro

In vitro, le métabolisme CYP est principalement assuré par le CYP3A4. Les données *in vitro* ont montré que le rémibrutinib est un substrat de la P-gp.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne de rémibrutinib est comprise entre 1 et 2 heures à l'état d'équilibre. La clairance apparente moyenne à l'état d'équilibre (CL_{ss}/F) après administration orale, déterminée par l'analyse PopPK, est de 160 litres/h. Après administration intraveineuse de 100 mg de [^{14}C]-rémibrutinib, l'excrétion de la radioactivité (rémibrutinib et métabolites) a montré qu'environ 72,9 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les fèces et 27,1 % dans les urines. Après administration orale, l'excrétion rénale de rémibrutinib sous forme inchangée était inférieure à 1 % de la dose.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de rémibrutinib à l'état d'équilibre est approximativement linéaire dans l'intervalle de doses quotidiennes totales comprises entre 10 et 200 mg.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les données cliniques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) ont estimé qu'un taux d'occupation de la BTK ≥ 96 % dans le sang était maintenu tout au long de la journée avec une dose de 25 mg de rémibrutinib deux fois par jour.

Populations particulières

L'analyse PopPK a montré l'absence d'effets cliniquement pertinents de l'âge (18 à 80 ans), du sexe (63,5 % de femmes et 36,5 % d'hommes), du groupe ethnique (59,3 % de non-asiatiques, 8,8 % de chinois continentaux, 12,2 % de japonais et 19,7 % d'autres asiatiques) et du poids corporel (39 à 162 kg ; moyenne 74,8 kg) sur la PK de rémibrutinib.

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de rémibrutinib n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique dédiée. Dans une analyse PopPK, aucune corrélation cliniquement significative n'a été observée entre les résultats des tests d'exploration de la fonction rénale et la pharmacocinétique de rémibrutinib. Dans l'analyse PopPK, 19,3 %, 2,2 % et 0,1 % des patients présentaient une insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

Insuffisance hépatique

La C_{max} et l'ASC de rémibrutinib à l'état d'équilibre ont été augmentées de 1,85 et 2,15 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A), de 1,65 et 2,07 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B), et de 1,99 et 3,12 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale après une dose orale de 25 mg de rémibrutinib deux fois par jour. Aucune modification de la liaison aux protéines de rémibrutinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le rémibrutinib chez les patients âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le rémibrutinib a inhibé les réponses humorales primaires dans les études pharmacologiques sur les rongeurs et a augmenté le temps de saignement dans la queue du rat lors des évaluations de l'hémostase. Ces observations, qui se sont produites à des expositions pharmacologiquement et cliniquement pertinentes, ont été considérées comme liées aux effets de rémibrutinib sur les fonctions des lymphocytes B spécifiques et des plaquettes, respectivement. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité, et phototoxicité n'ont pas révélé d'autre risque particulier pour l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Dans les études sur le développement embryofœtal (*embryo-foetal development*, EFD) menées chez des lapines gravides, une augmentation des malformations externes fœtales (yeux ouverts/opaque, petites mâchoires, hyperflexion des membres antérieurs) et une toxicité maternelle (diminution transitoire de la consommation alimentaire et signes cliniques indésirables) sont survenues à environ 141 fois la dose maximale humaine recommandée (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) de 25 mg deux fois par jour avec une marge de sécurité basée sur la dose sans effet nocif observé (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) de 23 fois la MRHD de 25 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC. Les observations sur les fœtus ont été considérées comme peu susceptibles d'être secondaires à la toxicité maternelle. Aucun effet sur l'EFD n'a été observé chez les rats, avec une marge de sécurité basée sur la NOAEL de 126 fois en termes d'ASC à l'état d'équilibre par rapport à l'exposition humaine à la MRHD.

Dans l'étude sur le développement pré et post-natal (*pre/post-natal development*, PPND) chez les rats, le rémibrutinib a induit des effets indésirables affectant les mères (caractère moribond et signes cliniques de toxicité, durées de gestation légèrement plus longues) et leur progéniture jusqu'au jour 1 de la lactation (nombre moyen légèrement plus élevé de progénitures mort-nés, morts ou disparus et taille moyenne de la portée plus petite), avec une marge de sécurité basée sur la NOAEL pour les mères et leur progéniture d'environ 67 fois la MRHD de 25 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les progénitures survivantes et évoluant vers l'âge adulte.

Dans une étude de fertilité chez les rats, le rémibrutinib n'a pas eu d'impact sur la fertilité chez les rats mâles ou femelles jusqu'aux expositions maximales pouvant être atteintes, 79 et 15 fois supérieures à la MRHD de 25 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Copovidone
Croscarmellose sodique
Stéarylfumarate de sodium
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Macrogol 4000
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rhapsido est fourni en plaquettes PA/alu/PVC/alu (polyamide/aluminium/polychlorure de vinyle/aluminium) avec opercule en aluminium et est disponible en boîtes de 30, 60 ou 180 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2024/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rhapsido 25 mg comprimés pelliculés
rémibrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de rémibrutinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas fractionner, écraser ou croquer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2024/001	30 comprimés pelliculés
EU/1/26/2024/002	60 comprimés pelliculés
EU/1/26/2024/003	180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rhapsido 25 mg comprimés
rémibrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Rhapsido 25 mg comprimés pelliculés rémibrutinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rhapsido et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rhapsido
3. Comment prendre Rhapsido
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rhapsido
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rhapsido et dans quels cas est-il utilisé

Rhapsido contient la substance active rémibrutinib, qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Rhapsido est utilisé pour traiter les adultes atteints d'urticaire chronique (qui dure dans le temps) spontanée (UCS) lorsque le traitement par antihistaminiques ne fonctionne pas suffisamment bien.

Chez les patients atteints d'UCS, les symptômes peuvent survenir lorsque le système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) devient trop actif. Certaines cellules immunitaires activent une protéine appelée la tyrosine kinase de Bruton, à l'origine de démangeaisons, d'urticaire et/ou de gonflement. Le rémibrutinib agit en bloquant la BTK, ce qui contribue à empêcher les cellules immunitaires de devenir trop actives et réduit l'inflammation, rendant les symptômes d'UCS moins fréquents et moins graves.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rhapsido

Ne prenez jamais Rhapsido

- si vous êtes allergique au rémibrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rhapsido :

- si vous avez ou avez déjà eu une ecchymose (bleu) ou un saignement inhabituels, ou si vous prenez des médicaments susceptibles d'augmenter votre risque de saignement. Voir la rubrique « Autres médicaments et Rhapsido » ci-dessous.

- si vous avez récemment été opéré(e) ou si vous prévoyez d'être opéré(e). Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre Rhapsido pendant une courte durée (3 à 7 jours) avant et (3 à 7 jours) après votre opération.
- si vous avez récemment reçu une vaccination ou si vous prévoyez de vous faire vacciner. Certains types de vaccins (appelés vaccins vivants ou vivants atténués) ne sont pas recommandés pendant le traitement par Rhapsido. Si vous avez reçu ou prévoyez de recevoir un autre type de vaccin (appelé vaccin non vivant), votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre Rhapsido une semaine avant et 2 semaines après la vaccination.
- si vous prenez tout autre médicament qui pourrait interagir avec Rhapsido. Voir la rubrique « Autres médicaments et Rhapsido » ci-dessous.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Rhapsido

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Rhapsido peut vous faire saigner plus facilement. Cela signifie que vous devez informer votre médecin si vous prenez tout autre médicament ou complément alimentaire qui augmentent votre risque de saignement (voir « Avertissements et précautions » ci-dessus). Cela inclut notamment :

- médicaments utilisés pour soulager la douleur, réduire la fièvre ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme l'acide acétylsalicylique.
- médicaments utilisés pour traiter les caillots sanguins, comme le clopidogrel.
- médicaments utilisés pour fluidifier le sang, comme la warfarine.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de Rhapsido, ou Rhapsido peut augmenter le risque d'effets indésirables de ces médicaments :

- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, comme le ritonavir.
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, comme la digoxine.
- médicaments utilisés pour traiter un taux élevé de cholestérol, comme la rosuvastatine.
- médicaments utilisés pour la sédation ou les troubles du sommeil, comme le midazolam.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car ils peuvent diminuer l'efficacité de Rhapsido :

- médicaments utilisés pour traiter certains types de convulsions, comme la carbamazépine.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous avez récemment reçu une vaccination ou si vous prévoyez de vous faire vacciner (voir « Avertissements et précautions » ci-dessus).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Le traitement par Rhapsido n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace. En effet, des études chez l'animal ont montré que Rhapsido pourrait nuire à l'enfant à naître.

N'allaitez pas pendant le traitement par Rhapsido et pendant une semaine après l'arrêt du traitement, car on ne sait pas si Rhapsido passe dans le lait maternel.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Rhapsido et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes de contraception efficaces.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rhapsido n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Rhapsido contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rhapsido

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 25 mg deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau.
- Ne pas fractionner, écraser ou croquer le comprimé avant de l'avaler, car cela pourrait modifier la quantité de médicament dans votre organisme.
- Pour vous aider à vous rappeler de prendre Rhapsido, prenez-le à la même heure chaque jour.
- Rhapsido peut être pris avec ou sans nourriture.

Rhapsido et chirurgie

Informez votre médecin si vous avez récemment été opéré(e) ou si vous prévoyez d'être opéré(e). Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre Rhapsido pendant les 3 à 7 jours avant et pendant les 3 à 7 jours suivant tout acte médical ou chirurgical prévu.

Si vous avez pris plus de Rhapsido que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Rhapsido que vous n'auriez dû, parlez-en immédiatement à un médecin. Si l'on vous demande de vous rendre à l'hôpital, emportez la boîte de comprimés et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Rhapsido

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Rhapsido

L'arrêt de votre traitement par Rhapsido peut entraîner une réapparition des symptômes d'UCS. N'arrêtez pas de prendre Rhapsido sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Tous les effets indésirables suivants sont d'intensité légère à modérée.

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Infections du nez et de la gorge (infections des voies respiratoires supérieures)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infection par le virus de l'herpès

- Maux de tête
- Bleus
- Petites taches rouges sous la peau (pétéchies)
- Bleus sous la peau (contusions)
- Tâche de saignement sous la peau avec une plaque bleue ou violacée (ecchymose)
- Urine roses ou brunâtres / sang dans les urines (hématurie)
- Sensation de malaise (nausées)
- Douleurs abdominales
- Douleurs dans le dos
- Fièvre (pyrexie)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Saignement de nez (épistaxis)
- Tâches violettes ou marron-rouge sur la peau (purpura)
- Plaque sans relief rouge vif dans le blanc de l'œil (saignement conjonctival)
- Saignement des gencives (saignement gingival)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rhapsido

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'opercule de la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rhapsido

- La substance active est le rémibrutinib. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de rémibrutinib.
- Les autres composants sont le mannitol, la cellulose microcristalline, la copovidone, la croscarmellose sodique, le stéaryl fumarate de sodium, le laurylsulfate de sodium. Le pelliculage du comprimé est composé d'alcool polyvinylique, de macrogol 4000, de talc, de dioxyde de titane (E171), d'oxyde de fer jaune (E172), d'oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Rhapsido et contenu de l'emballage extérieur

Rhapsido se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 25 mg. Les comprimés sont jaune clair, ronds et incurvés. Ils portent l'inscription « LV » gravée sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face. Le diamètre du comprimé est d'environ 7 mm.

Rhapsido est fourni en plaquettes et est disponible en boîtes de 30, 60 ou 180 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

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

Polska

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

Portugal

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.