

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rhapsido 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg remibrutinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtgele, ronde, gebogen filmomhulde tablet met een diameter van 6,7 tot 7,6 mm, met "LV" in verzonken reliëf aan de ene kant en het bedrijfslogo aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rhapsido is geïndiceerd voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van chronische spontane urticaria.

Dosering

De aanbevolen dosis remibrutinib is 25 mg tweemaal daags oraal in te nemen, eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds.

Als een patiënt een of meer doses remibrutinib overslaat, moet de patiënt worden geïnstrueerd de volgende dosis op het geplande tijdstip in te nemen. Extra doses remibrutinib mogen niet worden ingenomen om de gemiste dosis of doses in te halen.

Voorschrijvers wordt geadviseerd om periodiek de noodzaak van voortzetting van de therapie opnieuw te beoordelen. Bij patiënten die geen respons hebben vertoond na 24 weken behandeling voor CSU moet overwogen worden om de behandeling stop te zetten.

Dosisonderbreking

Het wordt aanbevolen remibrutinib te onderbreken voor 3 tot 7 dagen voor een operatie en voor 3 tot 7 dagen na een operatie, afhankelijk van het type operatie en het risico op bloedingen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Speciale populaties

Ouderen

Er is bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) geen specifieke dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van remibrutinib bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist. Remibrutinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Rhapsido mag niet worden gebruikt bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar vanwege de onbekende potentiële invloed op de rijping van de humorale immuniteit (bijv. het aanmaken van beschermende immunoglobulinen en B-geheugencellen).

De veiligheid en werkzaamheid van remibrutinib bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Remibrutinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd de tablet in zijn geheel door te slikken met water. De tabletten mogen niet worden gesplitst, geplet of gekauwd om ervoor te zorgen dat de volledige dosis correct wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

Milde tot matige mucocutane bloedingsvoorvallen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met remibrutinib. De meest gemelde voorvallen waren gerelateerd aan blauwe plekken, zoals petechiën en kneuzingen (zie rubriek 4.8).

Patiënten die samen met remibrutinib antitrombotica krijgen, lopen mogelijk een verhoogd risico op bloedingen. De risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van antitrombotica met remibrutinib moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als klachten en verschijnselen optreden die duiden op een significante bloeding. Als een significante bloeding wordt vermoed, moet de behandeling met remibrutinib worden onderbroken. Na het verdwijnen van de bloeding mag de behandeling worden hervat als het voordeel naar verwachting groter is dan het risico.

Onderbreking van de behandeling met remibrutinib wordt aanbevolen voor 3 tot 7 dagen voor een operatie en voor 3 tot 7 dagen na een operatie, afhankelijk van het type operatie en het risico op bloedingen (zie rubriek 4.2).

Vaccinaties

De veiligheid van remibrutinib met levende of levend verzwakte vaccins is niet onderzocht. Vaccinatie met levende of levend verzwakte vaccins wordt daarom niet aanbevolen tijdens de behandeling met remibrutinib (zie rubriek 4.5).

De veiligheid van remibrutinib met niet-levende vaccins is onderzocht, daarom kunnen niet-levende vaccins worden gegeven tijdens de behandeling met remibrutinib. Om de immunrespons op niet-levende vaccins te optimaliseren, moet onderbreking van de behandeling met remibrutinib worden overwogen (vanaf 1 week voorafgaand aan de geplande vaccinatie tot 2 weken na de vaccinatie) (zie rubriek 4.5).

Interacties

Remibrutinib is een substraat van het cytochroom P450-enzym 3A4 (CYP3A4), daarom is er een kans op interactie met andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 of de activiteit daarvan moduleren (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers verhoogt de blootstelling aan remibrutinib en kan bijgevolg het risico op bijwerkingen met remibrutinib verhogen. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A4-inductoren vermindert de blootstelling aan remibrutinib en kan bijgevolg de werkzaamheid van remibrutinib verminderen. Gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A4-inductoren moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen om patiënten vaker te controleren op mogelijke bijwerkingen wanneer remibrutinib wordt gebruikt met substraten van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) met een nauwe therapeutische index (zie rubriek 4.5).

Hulpstof met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Remibrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

Werkzame stoffen die de bloedconcentraties van remibrutinib kunnen verhogen

CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van remibrutinib met sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Gelijktijdige toediening van ritonavir, een sterke CYP3A4/P-gp-remmer, leidde tot een 4,3-voudige toename van de AUC en een 3,3-voudige toename van de C_{max} van remibrutinib.

Werkzame stoffen die de bloedconcentraties van remibrutinib kunnen verlagen

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van remibrutinib met sterke of matige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden. Gelijktijdige toediening van carbamazepine (sterke tot matige CYP3A4-inductor) verlaagde de bloedblootstelling van remibrutinib met 74% (C_{max}) en 78% (AUC).

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door remibrutinib

Transportsubstraten/-remmers

Het wordt aanbevolen om patiënten vaker te controleren op mogelijke bijwerkingen wanneer remibrutinib gebruikt wordt met substraten van P-gp en BCRP met een nauwe therapeutische index, vooral wanneer minimale concentratieveranderingen tot bijwerkingen kunnen leiden. Gelijktijdige toediening van digoxine (een P-gp-substraat met een nauwe therapeutische index) en remibrutinib leidde tot een 1,4-voudige toename van de AUC en een 2,1-voudige toename van de C_{max} van digoxine. Gelijktijdige toediening van rosuvastatine (een BCRP-substraat zonder nauwe therapeutische index) en remibrutinib leidde tot een 1,7-voudige toename van de AUC en een 1,6-voudige toename van de C_{max} van rosuvastatine.

In een geneesmiddel-interactiestudie was het effect van toediening van remibrutinib (100 mg tweemaal daags) op de farmacokinetiek van midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) een 43% toename van de AUC en een 27% toename van de C_{max} van midazolam. Het effect van de klinische dosis remibrutinib (25 mg tweemaal daags) werd niet onderzocht en kan anders zijn. Remibrutinib dient niet te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-substraten met nauwe therapeutische indices (bijv. ciclosporine, tacrolimus, digoxine, warfarine, carbamazepine).

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van remibrutinib zal naar verwachting geen nadelig effect hebben op de werkzaamheid van orale anticonceptiva die ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten (CYP3A4-substraten), aangezien hun blootstelling niet verminderd was in aanwezigheid van remibrutinib 100 mg tweemaal daags (respectievelijk 1,28- en 1,36-voudige toename in C_{max} en 1,16- en 1,39-voudige toename in AUC).

Effect van remibrutinib op de immuunrespons op vaccins

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van levende of levend verzwakte vaccins bij patiënten die remibrutinib krijgen en deze vaccins mogen niet gelijktijdig met remibrutinib worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Gebaseerd op een onderzoek naar de immuunrespons op vaccinatie bij gezonde vrijwilligers, kunnen niet-levende vaccins worden gegeven tijdens de behandeling met remibrutinib. Om de immuunrespons op niet-levende vaccins te optimaliseren moet onderbreking van de behandeling van remibrutinib worden overwogen (vanaf 1 week voorafgaand aan de geplande vaccinatie tot 2 weken na de vaccinatie).

Onderzoek naar immuunrespons bij vaccinatie

In een placebogecontroleerd onderzoek bij gezonde vrijwilligers die remibrutinib 100 mg tweemaal daags gebruikten, werd de immuunrespons op niet-levende vaccins niet significant beïnvloed wanneer remibrutinib voor 1 week voor tot 2 weken na vaccinatie werd onderbroken. Gelijktijdige behandeling met remibrutinib werd echter in verband gebracht met een 60% reductie van het aantal responders op het T cel-onafhankelijke polysaccharide PPV23-vaccin, een 21% reductie van de IgG respons op het keyhole limpet haemocyanine (KLH) vaccin (T cel-afhankelijk neoantigeen), vergelijkbare responspercentages (1 tot 14% reductie) voor 3 van de 4 antigenen in het influenzavaccin (T cel-afhankelijk) en een 27% reductie voor 1 van de 4 influenza antigenen.

Effect van remibrutinib op antitrombotische middelen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van remibrutinib met anticoagulantia. De risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van antitrombotica met remibrutinib moeten worden overwogen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken (methoden die resulteren in minder dan 1% zwangerschap) tijdens de behandeling met remibrutinib en tot ten minste 1 week na de laatste dosis. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten erop worden gewezen dat proefdieronderzoek heeft aangetoond dat remibrutinib schadelijk is voor de zich ontwikkelende foetus (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van remibrutinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Rhapsido wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of remibrutinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met remibrutinib en tot 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van remibrutinib op de vruchtbaarheid bij de mens. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rhapsido heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking is infecties van de bovenste luchtwegen (14,7%), zoals nasofaryngitis (6,6%) en griep (2,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar de systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie categorie met de meest voorkomende eerst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen*

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van bovenste luchtwegen ¹	Zeer vaak
	Herpesvirusinfecties ²	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Bloedvataandoeningen	Blauwe plekken	Vaak
	Petechiën	Vaak
	Kneuzing ³	Vaak
	Ecchymose	Vaak
	Purpura	Soms
	Bloedingen	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Hematurie	Vaak
	Bloedneus	Soms
	Conjunctivale bloeding	Soms
	Bloedend tandvlees	Soms
	Misselijkheid	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Abdominale pijn	Vaak
	Rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak
<p>* Placebogecontroleerde fase III-onderzoeken van 24 weken bij CSU</p> <p>¹ Infecties van bovenste luchtwegen omvatten voorkeurstermen: bovensteluchtweginfectie, acute sinusitis, chronische sinusitis, H1N1-griep, griep, laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, streptokokkenfaryngitis, faryngotonsillitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tonsillitis bacterieel, bovensteluchtweginfectie bacterieel, bovensteluchtweginfectie viraal</p> <p>² Herpesvirusinfecties omvatten voorkeurstermen: herpes simplex, herpes zoster, orale herpes</p> <p>³ Kneuzing omvat voorkeurstermen: kneuzing, verhoogde neiging tot blauwe plekken, hematoom</p>		

Het veiligheidsprofiel van remibrutinib bij patiënten die tot 52 weken werden behandeld in REMIX-1 en REMIX-2 bleef consistent met de bijwerkingen die werden gerapporteerd in tabel 1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Mucocutane bloedingsvoorvallen

In de 24 weken durende placebogecontroleerde, dubbelblinde behandelingsperiode van de gepoolde dataset (fase III-onderzoeken REMIX-1 en REMIX-2) traden mucocutane bloedingsvoorvallen (vermeld in tabel 1 onder "Bloedvataandoeningen") op bij 7,8% van de patiënten die werden behandeld met remibrutinib. De meest gemelde voorvallen waren gerelateerd aan blauwe plekken: petechiën (3,8%) en kneuzing (2,3%). Over het geheel genomen was bij patiënten die behandeld werden met remibrutinib 92,0% van deze voorvallen mild en 8,0% matig ernstig. De mediane tijd tot aanvang was 25 dagen en de mediane duur was 22 dagen. Alle gevallen verdwenen spontaan zonder bijkomende behandeling. Er werd geen verband waargenomen tussen mucocutane bloedingsvoorvallen en een laag aantal trombocyten. Gelijktijdige toediening van remibrutinib met anticoagulantia was niet toegestaan in klinische onderzoeken, maar gelijktijdige toediening met trombocytenaggregatieremmers (acetylsalicylzuur (≤ 100 mg/dag) of clopidogrel (≤ 75 mg/dag)) was toegestaan (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bij patiënten die werden behandeld met remibrutinib traden bij 0,5% mucocutane bloedingsvoorvallen op die leidden tot stopzetting van remibrutinib en bij 1,0% tot onderbreking van remibrutinib (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er waren geen aanwijzingen voor dosisbeperkende bijwerkingen bij remibrutinib bij doses tot 600 mg per dag in de klinische fase I-onderzoeken. Teken en symptomen van overdosering van remibrutinib zijn niet vastgesteld en er is geen specifieke behandeling voor overdosering van remibrutinib.

In het geval van een overdosis moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten ondersteunende maatregelen worden genomen zoals vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA60

Werkingsmechanisme

Remibrutinib is een selectieve remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK) die een covalente binding aangaat met een cysteïneresidu in de actieve BTK-site, wat leidt tot duurzame inactivatie van BTK. Het therapeutische effect van remibrutinib in CSU wordt bereikt door remming van mestcel- en basofieldegranulatie, inclusief afgifte van histamine en andere ontstekingsbevorderende mediators, gemedieerd door pathogeen IgE of IgG gericht tegen de FcεR1 of IgE.

Farmacodynamische effecten

Elektrocardiografie

De effecten van remibrutinib op verlenging van het QTc-interval werden voorspeld met behulp van concentratie-QTc-analyse. De bovengrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval voor de voorspelde gemiddelde verandering in QTcF was lager dan 10 ms bij de verwachte C_{max} bij suprathérapeutische blootstellingen. Daarom wordt geen klinisch significante verlenging van het QTcF-interval verwacht bij therapeutische dosering van remibrutinib.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van remibrutinib werden geëvalueerd in twee identieke, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken in meerdere centra (REMIX-1 en REMIX-2) bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerde CSU ondanks behandeling met H1-antihistaminica van de tweede generatie.

In REMIX-1 en REMIX-2 werden patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd om respectievelijk remibrutinib 25 mg of placebo tweemaal daags oraal te krijgen voor 24 weken tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode en voortgezet in een open-label behandelingsperiode van 28 weken waarin alle patiënten tweemaal daags remibrutinib 25 mg kregen.

In REMIX-1 en REMIX-2 werden in totaal 925 volwassen patiënten opgenomen die gediagnosticeerd waren met CSU dat onvoldoende onder controle was ondanks behandeling met een standaarddosis van een H1-antihistaminicum van de tweede generatie, zoals gedefinieerd door de aanwezigheid van jeuk en netelroos voor ≥ 6 opeenvolgende weken. Alle patiënten moesten een wekelijkse Urticaria Activiteit Score (UAS7) ≥ 16 (bereik 0 tot 42), een wekelijkse score voor de ernst van de jeuk (ISS7) ≥ 6 (bereik 0 tot 21) en een wekelijkse score voor de ernst van de netelroos (HSS7) ≥ 6 (bereik 0 tot 21) hebben voor 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie. Naast het feit dat alle patiënten een stabiele dosis van een H1-antihistaminicum van de tweede generatie kregen (achtergrondtherapie), mochten de patiënten een ander H1-antihistaminicum van de tweede generatie gebruiken op een 'as-need' basis (reddingstherapie) in doses tot 4 keer de standaarddosis. Patiënten werden uitgesloten van deze onderzoeken als ze een aantoonbare klinisch significante cardiovasculaire aandoening hadden, een significant bloedingsrisico, stollingsstoornissen, een actieve, chronische of terugkerende infectie, een chronische of acute leverziekte met bewijs van hepatitis C of B, een voorgeschiedenis van een nieraandoening, een voorgeschiedenis van een maagdarmlaeding of een maligniteit in de afgelopen 5 jaar.

De demografische kenmerken en de baselinekenmerken waren in het algemeen evenwichtig verdeeld over alle onderzoeksgroepen. In REMIX-1 en REMIX-2 was de mediane leeftijd 45 jaar (bereik: 18-79 jaar) en 41 jaar (bereik: 18-81 jaar), met respectievelijk 9,6% en 7,7% ≥ 65 jaar oud en 68,3% en 65,3% vrouwelijke patiënten. Patiënten hadden een gemiddelde UAS7 van respectievelijk 30,28 en 29,99; een gemiddelde ISS7 van 14,59 en 14,15 en een gemiddelde HSS7 van 15,69 en 15,84. Bij baseline had respectievelijk 63,4% en 59,1% van de patiënten ernstige ziekte (UAS7 ≥ 28) en 35,1% en 38,7% matige ziekte (UAS7 > 16 en < 28). 51,7% en 46,6% van de patiënten had eerder angio-oedeem gehad in respectievelijk REMIX-1 en REMIX-2. 68,1% en 69,2% van de patiënten in respectievelijk REMIX-1 en REMIX-2 had nog geen eerdere behandeling met anti-IgE biologische middelen gehad. Het anti-IgE biologische middel dat eerder het meest gebruikt was, was omalizumab (19,5% en 19,0% in respectievelijk REMIX-1 en REMIX-2).

De gerapporteerde gemiddelde duur van CSU bij opname in alle behandelingsgroepen was respectievelijk 6,6 en 5,2 jaar in REMIX-1 en REMIX-2, waarbij 39,4% en 29,5% van de patiënten een duur van CSU > 5 jaar had.

Het primaire eindpunt voor de registratieonderzoeken was:

- absolute verandering ten opzichte van de baseline in UAS7 op week 12.

De secundaire eindpunten voor de registratieonderzoeken waren:

- absolute verandering ten opzichte van de baseline in ISS7 en HSS7 op week 12;
- percentage patiënten met goed gecontroleerde ziekte (UAS7 ≤ 6) op week 2 en 12;
- percentage patiënten met volledige afwezigheid van jeuk en netelroos (UAS7 = 0) op week 12;
- percentage patiënten met een Dermatology Life Quality Index (DLQI)-score = 0-1 (ja/nee) op week 12;
- aantal weken met aanhoudende controle van ziekteactiviteit (UAS7 ≤ 6) tot week 12;
- aantal angio-oedeemvrije weken (wekelijkse Angio-oedeem Activiteit Score [AAS7] = 0) tot week 12.

Klinische respons

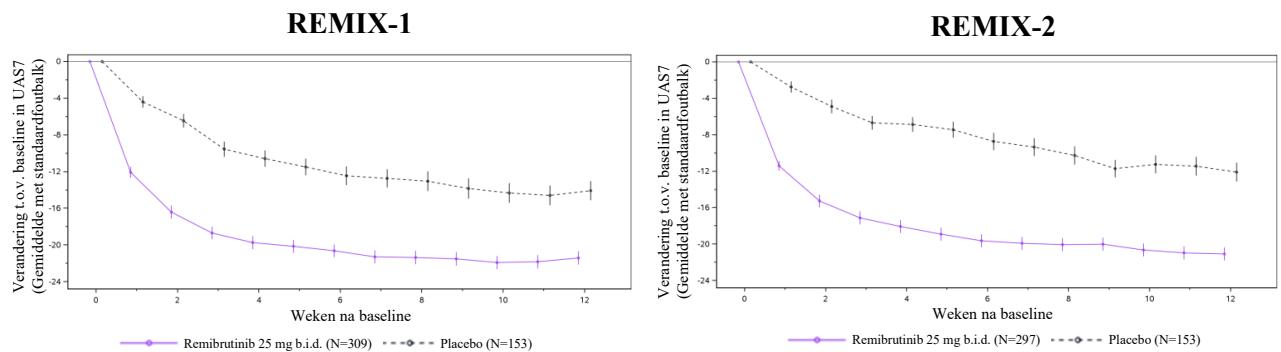
In zowel REMIX-1 als REMIX-2 werd aan de primaire en alle secundaire eindpunten voldaan en werden statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen van jeuk- en netelroosymptomen aangetoond bij patiënten die werden behandeld met remibrutinib in vergelijking met patiënten die placebo kregen. De resultaten worden weergegeven in tabel 2 en figuur 1.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten in REMIX-1 en REMIX-2 op week 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Verandering in UAS7 ten opzichte van baseline op week 12				
LS-gemiddelde (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS-gemiddelde (SE) CFB- verschil vs. placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95%-BI voor verschil	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Verandering ten opzichte van baseline in ISS7 op week 12				
LS-gemiddelde (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS-gemiddelde (SE) CFB-verschil vs. placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95%-BI voor verschil	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Verandering ten opzichte van baseline in HSS7 op week 12				
LS-gemiddelde (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS-gemiddelde (SE) CFB-verschil vs. placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95%-BI voor verschil	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Percentage patiënten met UAS7 ≤ 6 op week 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Behandelingsverschil vs. placebo	30,20		24,55	
(95%-BI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Percentage patiënten met UAS7 ≤ 6 op week 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Behandelingsverschil vs. placebo	25,44		27,61	
(95%-BI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Percentage patiënten met UAS7 = 0 op week 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Behandelingsverschil vs. placebo	20,55		21,60	
(95%-BI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Percentage patiënten met respons DLQI = 0-1 op week 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Behandelingsverschil vs. placebo	17,65		18,21	
(95%-BI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Cumulatief aantal weken met UAS7 ≤ 6 tussen baseline en week 12				
LS-gemiddelde (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Percentage verhouding	2,69		3,26	
(95%-BI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Cumulatief aantal weken met AAS7 = 0 tussen baseline en week 12				
LS-gemiddelde (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Percentage verhouding	1,25		1,32	
(95%-BI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
LS-gemiddelde: gemiddelde van de kleinste kwadraten (<i>least squares</i>), SE: standaardfout (<i>standard error</i>), CFB: verandering ten opzichte van baseline (<i>change from baseline</i>), BI: betrouwbaarheidsinterval, p-waarde: eenzijdige p-waarde, UAS7: wekelijkse Urticaria Activiteit Score, ISS7-score: wekelijkse score van de ernst van de jeuk, HSS7: wekelijkse score van de ernst van de netelroos, DLQI: dermatologische levenskwaliteitsindex (<i>dermatology life quality index</i>), AAS7: wekelijkse Angio-oedeem Activiteit Score.				
^a Alle eindpunten met nominale eenzijdige p < 0,001				
^b Eén eindpunt van week 2 (alle andere eindpunten zijn van week 12)				

Figuur 1 Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in UAS7 tot week 12 in REMIX-1 en REMIX-2 (waargenomen gegevens)



b.i.d. = tweemaal daags

Subgroepanalyses toonden een consistent behandelingsvoordeel met remibrutinib aan ten opzichte van placebo in de subgroepen inclusief eerdere blootstelling aan anti-IgE biologische geneesmiddelen en totale IgE-spiegel.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rhapsido in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met CSU (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Remibrutinib wordt snel geabsorbeerd en bereikt C_{max} in het bloed ongeveer 1 uur na inname bij alle onderzochte doses (0,5 mg tot 600 mg). De absorptie wordt als grotendeels volledig beschouwd (86,9%). De absolute orale biologische beschikbaarheid is 33,8%.

Effect van voeding

De AUC van remibrutinib steeg met 33% en de C_{max} daalde met 5% met een vetrijke maaltijd vergeleken met de nuchtere toestand na toediening van remibrutinib. Remibrutinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Remibrutinib wordt gemakkelijk gedistribueerd naar de bloedcellen met een verhouding van bloed tot plasma van 0,813. De plasma-eiwitbinding bedraagt 95,4% zonder concentratieafhankelijkheid. Gebaseerd op gepoolde gegevens van populatie farmacokinetische (PopPK) analyse was het distributievolume bij steady state 58 liter (centrale compartiment) en 1.180 liter (perifere compartiment).

Biotransformatie

Remibrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, wat leidt tot de vorming van 18 inactieve metabolieten, alle in lage hoeveelheden in circulatie. Remibrutinib was de meest voorkomende verbinding in het bloed (16,7%).

In-vitro-onderzoeken

In vitro wordt het CYP-metabolisme voornamelijk aangestuurd door CYP3A4. In-vitrogegevens toonden aan dat remibrutinib een P-gp-substraat is.

Eliminatie

Remibrutinib heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd die varieert tussen 1 en 2 uur bij steady state. De gemiddelde klaarblijkelijke orale klaring bij steady state (CL_{ss}/F), zoals bepaald door de PopPK-analyse, is 160 liter/u. Na intraveneuze toediening van 100 mg [^{14}C] remibrutinib was de uitscheiding van radioactiviteit (remibrutinib en metabolieten) ongeveer 72,9% van de toegediende dosis in feces en 27,1% in urine. De renale excretie van onveranderd remibrutinib na orale toediening was minder dan 1% van de dosis.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van remibrutinib bij steady state is ongeveer lineair in het totale dagelijkse dosisbereik van 10 tot 200 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Klinische farmacokinetische en farmacodynamische (PK/PD) gegevens schatten een BTK-bezetting $\geq 96\%$ in bloed die door de hele dag heen wordt gehandhaafd met remibrutinib 25 mg tweemaal daags.

Speciale populaties

PopPK-analyse toonde aan dat er geen klinisch relevante effecten zijn van leeftijd (18 tot 80 jaar), geslacht (63,5% vrouwen en 36,5% mannen), ras/ethniciteit (59,3% niet-Aziatisch, 8,8% Chinees, 12,2% Japans en 19,7% overig Aziatisch) en lichaamsgewicht (39 tot 162 kg; gemiddeld 74,8 kg) op de PK van remibrutinib.

Nierfunctiestoornis

De effecten van nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van remibrutinib zijn niet geëvalueerd in een specifiek klinisch onderzoek. In een PopPK-analyse werd geen klinisch betekenisvol verband gevonden tussen nierfunctietests en de farmacokinetiek van remibrutinib. In de PopPK-analyse had 19,3%, 2,2% en 0,1% van de proefpersonen respectievelijk een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

De C_{max} en AUC van remibrutinib bij steady state namen respectievelijk 1,85-voudig en 2,15-voudig toe bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A), 1,65-voudig en 2,07-voudig bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B), en 1,99-voudig en 3,12-voudig bij proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) ten opzichte van proefpersonen met normale leverfunctie na een orale dosis van 25 mg remibrutinib tweemaal daags. Er was geen verandering in de eiwitbinding van remibrutinib bij proefpersonen met leverfunctiestoornissen in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met remibrutinib bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Remibrutinib remde primaire antilichaamresponsen in farmacologisch onderzoek bij knaagdieren en verlengde de bloedingstijd aan de staart van ratten bij beoordelingen van de hemostase. Deze waarnemingen, die zich voordeden bij farmacologisch en klinisch relevante blootstellingen, werden geacht verband te houden met effecten van remibrutinib op respectievelijk specifieke B-cel- en bloedplaatjesfuncties. De niet-klinische gegevens duiden niet verder op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en fototoxiciteit.

Reproductietoxiciteit

In onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling (*embryo-foetal development* - EFD) bij drachtige konijnen traden verhoogde uitwendige misvormingen van de foetus (open/opake ogen, kleine kaken, hyperflexie van de voorpoten) en maternale toxiciteit (tijdelijk verminderde voedselconsumptie en nadelige klinische symptomen) op bij ongeveer 141 maal de maximale aanbevolen dosis voor de mens (*maximum recommended human dose* - MRHD) van 25 mg tweemaal daags met een veiligheidsmarge op basis van het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (*no-observed-adverse-effect level* - NOAEL) van 23 maal de MRHD van 25 mg tweemaal daags op basis van AUC. Het werd onwaarschijnlijk geacht dat de foetale bevindingen secundair waren aan de maternale toxiciteit. Er werd geen effect op EFD waargenomen bij ratten, met een op de NOAEL gebaseerde veiligheidsmarge die 126 keer zo groot is in termen van steady-state AUC in vergelijking met blootstelling van de mens bij de MRHD.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling (*pre- and postnatal development* - PPND) bij ratten induceerde remibrutinib schadelijke effecten bij maternale dieren (moribunditeit en klinische tekenen van toxiciteit, iets langere draagtijd) en nakomelingen tot lactatiedag 1 (iets hoger gemiddeld aantal doodgeboren, dode of ontbrekende jongen en kleinere gemiddelde worpgrootte), met een op NOAEL gebaseerde veiligheidsmarge voor maternale dieren en nakomelingen van ongeveer 67 maal de MRHD van 25 mg tweemaal daags op basis van AUC. Er werden geen nadelige effecten waargenomen bij de overlevende nakomelingen die zich tot volwassenheid ontwikkelden.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten had remibrutinib geen effect op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke of mannelijke ratten tot de maximaal haalbare blootstellingen van 79 en 15 keer hoger dan de MRHD van 25 mg tweemaal daags op basis van AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Copovidon
Croscarmellose natrium
Natriumstearylfumarate
Natriumlaurylsulfaat

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol
Macrogol 4000
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rhapsido is verpakt in PA/alu/PVC/alu (polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium) blisterverpakkingen met aluminiumfolie achterkant en is verkrijgbaar in verpakkingen met 30, 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2024/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rhapsido 25 mg filmomhulde tabletten
remibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg remibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Niet splitsen, pletten of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2024/001	30 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2024/002	60 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2024/003	180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rhapsido 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rhapsido 25 mg tabletten
remibrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Rhapsido 25 mg filmomhulde tabletten remibrutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Rhapsido en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rhapsido en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rhapsido bevat de werkzame stof remibrutinib. Remibrutinib hoort bij een groep geneesmiddelen die Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmers worden genoemd.

Rhapsido wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met chronische (langdurige) spontane urticaria (CSU) wanneer behandeling met antihistaminica niet goed genoeg werkt.

Bij mensen met CSU kunnen klachten optreden wanneer het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) overactief wordt. Bepaalde cellen van het afweersysteem zetten een eiwit met de naam Bruton's tyrosinekinase aan. Dit veroorzaakt netelroos, jeuk en/of zwelling. Remibrutinib blokkeert BTK, waardoor de immuuncellen niet meer overactief zijn en de ontsteking afneemt. CSU-klachten komen hierdoor minder vaak voor en zijn minder ernstig.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u ongewone blauwe plekken of bloedingen heeft of ooit heeft gehad, of als u geneesmiddelen gebruikt die het risico op bloedingen kunnen verhogen. Zie rubriek "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?" hieronder.
- als u kortgeleden een operatie heeft gehad of van plan bent een operatie te krijgen. Uw arts kan u vragen om tijdens een korte periode voor (3 tot 7 dagen) en na (3 tot 7 dagen) uw operatie te stoppen met het innemen van Rhapsido.

- als u kortgeleden een inenting (vaccinatie) heeft gehad of van plan bent om een inenting (vaccinatie) te krijgen. Bepaalde soorten inenting (bekend als levende of levend verzwakte vaccins) worden niet aanbevolen tijdens de behandeling met Rhapsido. Als u een ander type inenting (bekend als een niet levend vaccin) heeft gehad of van plan bent te krijgen, kan uw arts u vragen om voor 1 week voor en 2 weken na de vaccinatie te stoppen met het innemen van Rhapsido.
- als u nog andere geneesmiddelen gebruikt, omdat deze een wisselwerking kunnen hebben met Rhapsido. Zie rubriek "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?" hieronder.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar. Het is nog niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rhapsido nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen zonder voorschrift, gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Rhapsido kan ervoor zorgen dat u makkelijker bloedt. Dit betekent dat u het uw arts moet vertellen als u andere geneesmiddelen of supplementen gebruikt die het risico op bloedingen verhogen (zie "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?" hierboven). Dit gaat om alle volgende geneesmiddelen:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om pijn minder te maken, koorts te verlagen of bloedstolsels (een propje in uw bloed) te voorkomen, zoals aspirine (acetylsalicylzuur).
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedstolsels (een propje in uw bloed) te behandelen, zoals clopidogrel.
- geneesmiddelen die worden gebruikt om het bloed te verdunnen, zoals warfarine.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat deze het risico op bijwerkingen van Rhapsido kunnen verhogen, of omdat Rhapsido het risico op bijwerkingen van deze geneesmiddelen kan verhogen:

- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hiv, zoals ritonavir.
- geneesmiddelen die worden gebruikt om hartproblemen te behandelen, zoals digoxine.
- geneesmiddelen tegen hoge cholesterol, zoals rosuvastatine.
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor sedatie (kalmering of verdoving) of slaapstoornissen, zoals midazolam.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat deze ervoor kunnen zorgen dat Rhapsido minder goed werkt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde soorten aanvallen te behandelen, zoals carbamazepine.

Vertel het uw arts of apotheker als u kortgeleden bent ingeënt (gevaccineerd) of van plan bent ingeënt (gevaccineerd) te worden (zie rubriek "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?" hierboven).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Behandeling met Rhapsido wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen goedwerkend middel gebruiken om niet zwanger te worden (geboortebeperring). De reden hiervoor is dat dierstudies hebben laten zien dat Rhapsido de ongeboren baby kan schaden.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Rhapsido en voor 1 week na het stoppen van de behandeling, want het is niet bekend of Rhapsido in de moedermelk komt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een goedwerkend middel gebruiken om niet zwanger te worden (geboortebepanking) tijdens de behandeling met Rhapsido en tot minimaal 1 week nadat u met de behandeling bent gestopt. Uw arts kan u meer vertellen over goedwerkende manieren om niet zwanger te worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rhapsido heeft geen of weinig invloed op hoe goed u kunt autorijden en hoe goed u machines kunt bedienen.

Rhapsido bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet. Dit betekent dat het in wezen "natriumvrij" is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 1 tablet van 25 mg, 2 keer per dag: 1 keer in de ochtend en 1 keer in de avond.

- Slik de tablet heel door met water.
- Splits de tablet niet, plet deze niet en kauw niet op de tablet voordat u deze doorslikt, want dit kan invloed hebben op de hoeveelheid geneesmiddel die in uw lichaam komt.
- Om u te helpen herinneren Rhapsido in te nemen, neemt u dit elke dag op hetzelfde tijdstip in.
- Rhapsido kan met of zonder eten worden ingenomen.

Rhapsido en chirurgie

Bent u kortgeleden geopereerd of heeft u een operatie gepland? Vertel het dan aan uw arts. Uw arts kan u vragen 3 tot 7 dagen voor en 3 tot 7 dagen na een geplande medische of chirurgische ingreep te stoppen met het innemen van Rhapsido.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel Rhapsido ingenomen? Neem dan direct contact op met een arts. Als u wordt verteld naar het ziekenhuis te gaan, neem dan de tabletverpakking en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u een dosis vergeten? Neem dan de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stopt u met de behandeling met Rhapsido? Dan kunnen uw CSU-klachten terugkeren. Stop niet met het innemen van Rhapsido, behalve als uw arts dat tegen u zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Alle volgende bijwerkingen zijn licht tot matig.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Neus- en keelinfecties (infecties van de bovenste luchtwegen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Herpesvirusinfectie
- Hoofdpijn
- Blauwe plekken
- Kleine rode vlekjes onder de huid (petechiën)
- Blauwe plekken onder de huid (kneuzing)
- Een bloedende plek onder de huid met blauwe of paarsachtige vlek (ecchymose)
- Roze of bruine plas / bloed in de plas (hematurie)
- Misselijk voelen (nausea)
- Buikpijn
- Rugpijn
- Koorts (pyrexie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- Bloedneus (epistaxis)
- Paarse of roodbruine vlekken op de huid (purpura)
- Een platte, helderrode vlek in het oogwit (conjunctivale bloeding)
- Bloedend tandvlees (gingivale bloeding)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterfolie na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is remibrutinib. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg remibrutinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium, natriumstearylfumaraat, natriumlaurylsulfaat. De tabletomhulling is samengesteld uit polyvinylalcohol, macrogol 4000, talk, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Rhapsido eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rhapsido wordt geleverd in filmomhulde tabletten van 25 mg. De tabletten zijn lichtgeel, rond en gebogen. Aan de ene kant staat "LV" en aan de andere kant het bedrijfslogo. De tabletdiameter is ongeveer 7 mm.

Rhapsido wordt geleverd in blisterverpakkingen en is verkrijgbaar in verpakkingen met 30, 60 of 180 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.