

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rhapsido 25 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg remibrutinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lysegul, rund, buet filmdrasjert tablett med en diameter på 6,7 til 7,6 mm, preget med "LV" på den ene siden og med selskapets logo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rhapsido er indisert til behandling av kronisk spontan urtikaria (CSU) hos voksne pasienter med utilstrekkelig respons på behandling med H1-antihistaminer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av kronisk spontan urtikaria.

Dosering

Den anbefalte dosen av remibrutinib er 25 mg som tas oralt to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden.

Dersom en pasient glemmer å ta en eller flere doser med remibrutinib, skal pasienten få beskjed om å ta neste dose til planlagt tid. Det skal ikke tas ekstra doser av remibrutinib som erstatning for en glemt dose.

Forskrivere anbefales å jevnlig vurdere behovet for fortsatt behandling. Seponering av behandlingen bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling for CSU.

Doseavbrudd

Avhengig av type kirurgisk inngrep og blødningsrisiko, anbefales et midlertidig avbrudd i behandlingen med remibrutinib i 3 til 7 dager før et inngrep og i 3 til 7 dager etter et inngrep (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2). Det er begrenset mengde data tilgjengelig om bruk av remibrutinib hos pasienter eldre enn 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Remibrutinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Rhapsido skal ikke brukes hos spedbarn og barn under 6 år på grunn av den ukjente potensielle påvirkningen på modning av humoral immunitet (f.eks. dannelse av beskyttende immunoglobuliner og B-hukommelseceller).

Sikkerhet og effekt av remibrutinib hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Remibrutinib kan tas med eller uten mat. Pasienter skal instrueres til å svelge tablettene hel sammen med vann. For å sikre at hele dosen administreres korrekt skal tablettene ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Tilfeller av lette til moderate mukokutane blødninger har forekommet hos pasienter behandlet med remibrutinib. De hyppigst rapporterte hendelsene var relatert til blåmerker, slik som petekker eller kontusjon (se pkt. 4.8).

Pasienter som får behandling med antitrombotiske legemidler i kombinasjon med remibrutinib kan ha økt risiko for blødning. Risiko og fordeler ved samtidig administrering av antitrombotiske legemidler sammen med remibrutinib må vurderes (se pkt. 4.5).

Pasienter skal instrueres om å oppsøke medisinsk rådgivning dersom tegn og symptomer som tyder på betydelig blødning oppstår. Dersom en betydelig blødning mistenkes, bør behandling med remibrutinib avbrytes. Ved symptomopphør kan behandlingen gjenopptas dersom nytten forventes å overveie risikoen.

Avhengig av type kirurgisk inngrep og blødningsrisiko, anbefales et midlertidig avbrudd i behandlingen med remibrutinib i 3 til 7 dager før et inngrep og i 3 til 7 dager etter et inngrep (se pkt. 4.2).

Vaksiner

Sikkerheten av remibrutinib sammen med levende eller levende, svekkede vaksiner har ikke blitt undersøkt. Vaksiner med levende eller levende, svekkede vaksiner anbefales derfor ikke under behandling med remibrutinib (se pkt. 4.5).

Sikkerheten av remibrutinib sammen med ikke-levende vaksiner har blitt undersøkt, og ikke-levende vaksiner kan derfor administreres under behandling med remibrutinib. For å optimalisere immunresponsen til ikke-levende vaksiner, bør midlertidig avbrudd i behandling med remibrutinib vurderes (fra 1 uke før planlagt vaksinerings til 2 uker etter vaksinerings) (se pkt. 4.5).

Interaksjoner

Remibrutinib er et substrat av enzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), og det er derfor mulighet for interaksjon med andre legemidler som administreres samtidig og som metaboliseres av eller modulerer aktiviteten til CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for remibrutinib, og kan dermed øke risikoen for bivirkninger med remibrutinib. Samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere må unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med moderate eller sterke CYP3A4-induktorer reduserer eksponeringen for remibrutinib, og kan dermed redusere effekten av remibrutinib. Samtidig administrering med moderate eller sterke CYP3A4-induktorer må unngås (se pkt. 4.5).

Hyppigere overvåking av pasienter for mulige bivirkninger anbefales ved samtidig administrering av remibrutinib med P-glykoprotein (P-gp) substrater og brystkreft resistensprotein (BCRP) substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.5).

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Remibrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4.

Legemidler som kan øke konsentrasjonen av remibrutinib i blodet

CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av remibrutinib og sterke CYP3A4-hemmere må unngås. Samtidig administrering av ritonavir, en sterk CYP3A4/P-gp-hemmer, førte til 4,3 ganger økning i AUC og 3,3 ganger økning i C_{max} for remibrutinib.

Legemidler som kan redusere konsentrasjonen av remibrutinib i blodet

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av remibrutinib og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer må unngås. Samtidig administrering av karbamazepin (en sterk til moderat CYP3A4-induktor) medførte en reduksjon i eksponeringen for remibrutinib i blodet med 74 % (C_{max}) og 78 % (AUC).

Legemidler hvis plasmakonsentrasjoner kan påvirkes av remibrutinib

Transportsubstrater/-hemmere

Det anbefales å overvåke pasienter hyppigere for mulige bivirkninger når remibrutinib administreres samtidig med P-gp- og BCRP-substrater som har et smalt terapeutisk vindu. Dette gjelder spesielt når minimale konsentrasjonsendringer kan medføre bivirkninger. Samtidig administrering av digoksin (et P-gp-substrat med smalt terapeutisk vindu) og remibrutinib førte til 1,4 ganger økning i AUC og 2,1 ganger økning i C_{max} for digoksin. Samtidig administrering av rosuvastatin (et BCRP-substrat uten smalt terapeutisk vindu) og remibrutinib førte til 1,7 ganger økning i AUC og 1,6 ganger økning i C_{max} for rosuvastatin.

I en legemiddelinteraksjonsstudie resulterte effekten av administrering av remibrutinib (100 mg to ganger daglig) på farmakokinetikken til midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) i en 43 % økning i AUC og 27 % økning i C_{max} for midazolam. Effekten av den kliniske dosen av remibrutinib (25 mg to ganger daglig) ble ikke undersøkt og kan være forskjellig. Remibrutinib bør ikke administreres samtidig med CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, takrolimus, digoksin, warfarin, karbamazepin).

Orale prevensjonsmidler

Samtidig administrering av remibrutinib forventes ikke å ha en negativ påvirkning på effekten av orale prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel (CYP3A4-substrater), ettersom eksponeringen ikke ble redusert i nærvær av remibrutinib 100 mg to ganger daglig (økning på henholdsvis 1,28 og 1,36 ganger for C_{max} og 1,16 og 1,39 ganger for AUC).

Effekt av remibrutinib på vaksinerespons

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av levende eller levende, svekkede vaksiner hos pasienter som får remibrutinib. Slike vaksiner skal derfor ikke administreres samtidig med remibrutinib (se pkt. 4.4).

Basert på en studie av effekt av remibrutinib på vaksinerespons hos friske frivillige, kan ikke-levende vaksiner gis under behandling med remibrutinib. For å optimalisere immunresponsen til ikke-levende vaksiner, bør midlertidig avbrudd i behandlingen med remibrutinib vurderes (fra 1 uke før planlagt vaksinerings til 2 uker etter vaksinerings).

Studie av vaksinerespons

I en placebokontrollert studie hos friske frivillige som fikk remibrutinib 100 mg to ganger daglig, ble ikke immunresponsen til ikke-levende vaksiner signifikant påvirket av et midlertidig avbrudd i behandlingen med remibrutinib i 1 uke før til 2 uker etter vaksinerings. Samtidig behandling med remibrutinib ble imidlertid forbundet med en 60 % reduksjon i antall respondere til den T-celleuavhengige polysakkarid PPV23-vaksinen, en 21 % reduksjon i IgG-respons til “keyhole limpet hemocyanin” (KLH)-vaksinen (T-celleavhengig neoantigen), sammenlignbare responsrater (1 til 14 % reduksjon) for 3 av 4 antigener i influensavaksinen (T-celleavhengig) og en 27 % reduksjon for 1 av 4 influensaantigener.

Effekt av remibrutinib på antitrombotiske legemidler

Det finnes ingen tilgjengelig data om samtidig administrering av remibrutinib og antikoagulantia. Nytt/risiko ved samtidig administrering av antitrombotiske legemidler og remibrutinib må vurderes (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Seksuelt aktive kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon (metoder som gir mindre enn 1 % graviditetsrate) under behandling med remibrutinib og i minst 1 uke etter den siste dosen. Fertile kvinner må informeres om at dyrestudier har vist at remibrutinib kan være skadelig for fosterutviklingen (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av remibrutinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Rhapsido er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om remibrutinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med remibrutinib og i 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av remibrutinib på fertilitet hos mennesker. Ingen negative effekter på fertilitet ble observert hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rhapsido har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst rapporterte bivirkningen er øvre luftveisinfeksjoner (14,7 %), slik som nasofaryngitt (6,6 %) og influensa (2,5 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRAs organklassesystem. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigst forekommende bivirkningene først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger*

Organklassesytem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon ¹	Svært vanlige
	Herpesvirusinfeksjon ²	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
Karsykdommer	Blåmerker	Vanlige
	Petekkier	Vanlige
	Kontusjon ³	Vanlige
	Ekkymose	Vanlige
	Purpura	Mindre vanlige
	Blødninger	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Hematuri	Vanlige
	Epistakse	Mindre vanlige
	Konjunktival blødning	Mindre vanlige
	Gingival blødning	Mindre vanlige
	Kvalme	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Abdominalsmerter	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Vanlige
* 24-ukers placebokontrollert fase III-studier på CSU		
¹ Øvre luftveisinfeksjoner omfatter de foretrukne termene: øvre luftveisinfeksjon, akutt sinusitt, kronisk sinusitt, H1N1-influensa, influensa, laryngitt, nasofaryngitt, faryngitt, streptokokkfaryngitt, faryngotonsillitt, rhinitt, sinusitt, tonsillitt, bakteriell tonsillitt, bakteriell øvre luftveisinfeksjon, viral øvre luftveisinfeksjon		
² Herpesvirusinfeksjon omfatter de foretrukne termene: herpes simplex, herpes zoster, oral herpes		
³ Kontusjon omfatter de foretrukne termene: kontusjon, økt tendens til å få blåmerker, hematom		

Sikkerhetsprofilen til remibrutinib hos pasienter som fikk behandling i opptil 52 uker i REMIX-1- og REMIX-2-studiene forble forenlig med bivirkningene angitt i tabell 1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mukokutane blødninger

I den 24-uker placebokontrollerte, dobbeltblinde behandlingsperioden i de samlede dataene (REMIX-1 og REMIX-2 fase III-studiene), forekom mukokutane blødninger (oppgitt i tabell 1 under "Karsykdommer") hos 7,8 % av pasienter som fikk behandling med remibrutinib. De hyppigst rapporterte hendelsene var forbundet med blåmerker: petekkier (3,8 %) og kontusjon (2,3 %). Hos pasienter som fikk behandling med remibrutinib var 92,0 % av disse hendelsene av lett alvorlighetsgrad og 8,0 % av moderat alvorlighetsgrad. Median tid til debut var 25 dager og median varighet var 22 dager. Alle tilfeller opphørte spontant uten ytterligere behandling. En sammenheng mellom mukokutane blødninger og lavt antall blodplater ble ikke observert. Samtidig administrering av remibrutinib og antikoagulantia var ikke tillatt i de kliniske studiene, men samtidig administrering med blodplatehemmere (acetylsalisylsyre (≤ 100 mg/dag) eller klopidogrel (≤ 75 mg/dag)) var tillatt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos pasienter behandlet med remibrutinib opplevde 0,5 % pasienter mukokutane blødningshendelser som medførte seponering av remibrutinib, og 1,0 % medførte midlertidig avbrudd i behandlingen med remibrutinib (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen dosebegrensende bivirkninger ble observert ved remibrutinib ved doser opp til 600 mg per dag i de kliniske fase I-studiene. Tegn og symptomer på overdosering av remibrutinib har ikke blitt fastslått, og det finnes ingen spesifikk behandling mot overdosering med remibrutinib.

Ved en overdosering skal pasienten behandles symptomatisk, og støttetiltak bør igangsettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler,
ATC-kode: L04AA60

Virkningsmekanisme

Remibrutinib er en selektiv Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer som danner en kovalent binding med en cysteinrest i det BTK-aktive setet. Dette medfører en varig inaktivering av BTK. For kronisk spontan urtikaria oppnås den terapeutiske effekten av remibrutinib ved hemming av mastcelle- og basofil degranulering, inkludert frigjøring av histaminer og andre proinflammatoriske mediatorer, mediert av patogene IgE eller IgG rettet mot FcεR1 eller IgE.

Farmakodynamiske effekter

Hjertets elektrofysiologi

Effekten av remibrutinib på forlengelse av QTc-intervallet ble anslått ved bruk av konsentrasjon-QTc-analyse. Øvre grense for 90 %-konfidensintervallet for den anslåtte gjennomsnittlige endringen i QTcF var under 10 msec ved forventet C_{max} ved supratherapeutiske eksponeringsnivåer. Det forventes derfor ingen klinisk signifikant forlengelse av QTcF-intervallet ved terapeutiske doseringsnivåer av remibrutinib.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av remibrutinib ble evaluert i to identiske, multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier (REMIX-1 og REMIX-2) hos voksne pasienter med utilstrekkelig kontrollert CSU, til tross for behandling med annengenerasjons H1-antihistaminer.

I REMIX-1 og REMIX-2 ble pasientene randomisert i forholdet 2:1 til å motta henholdsvis remibrutinib 25 mg eller placebo to ganger daglig oralt i den dobbeltblinde behandlingsperioden på 24 uker. Deretter fortsatte pasientene i en åpen behandlingsperiode på 28 uker hvor alle pasientene fikk remibrutinib 25 mg to ganger daglig.

I REMIX-1 og REMIX-2 ble totalt 925 voksne pasienter inkludert. Pasientene var diagnostisert med CSU som var utilstrekkelig kontrollert, karakterisert ved forekomst av kløe og vabler i ≥ 6 sammenhengende uker, til tross for behandling med standarddose av en annengenerasjons H1-antihistamin. Alle pasientene var påkrevet å ha en ukentlig urtikaria aktivitetsscore (UAS7) ≥ 16 (område: 0 til 42), en ukentlig kløe alvorlighetsscore (ISS7) ≥ 6 (område: 0 til 21) og en ukentlig vabler alvorlighetsscore (HSS7) ≥ 6 (område: 0 til 21) i 7 dager før randomisering. I tillegg til at alle pasientene fikk en stabil dose med en annengenerasjons H1-antihistamin (bakgrunnsbehandling), kunne pasienter ved behov ta et annet annengenerasjons H1-antihistamin (beredskapsbehandling) i doser opptil 4 ganger standarddosen. Pasienter ble utelukket fra disse studiene dersom de hadde en fastslått klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, en signifikant blødningsrisiko, koagulasjonsforstyrrelser, pågående, kronisk eller tilbakevendende infeksjon, kronisk eller akutt leversykdom med tegn til pågående hepatitt C eller B, nyresykdom i anamnesen, gastrointestinal blødning i anamnesen eller kreftutvikling i løpet av de siste 5 årene.

Demografi og egenskaper ved baseline var generelt godt balansert på tvers av alle gruppene. I REMIX-1 og REMIX-2 var medianalderen henholdsvis 45 år (område: 18-79 år) og 41 år (område: 18-81 år), hvor 9,6 % og 7,7 % var ≥ 65 år og 68,3 % og 65,3 % kvinnelige pasienter. Pasientene hadde henholdsvis en gjennomsnittlig UAS7 på 30,28 og 29,99, en gjennomsnittlig ISS7 på 14,59 og 14,15, og en gjennomsnittlig HSS7 på 15,69 og 15,84 for de to studiene. Ved baseline for REMIX-1 og REMIX-2 hadde henholdsvis 63,4 % og 59,1 % av pasientene alvorlig sykdom (UAS7 ≥ 28) og 35,1 % og 38,7 % hadde moderat sykdom (UAS7 > 16 og < 28), og 51,7 % og 46,6 % av pasientene hadde tidligere erfaring med angioødem. I REMIX-1 og REMIX-2 var henholdsvis 68,1 % og 69,2 % av pasientene behandlingsnaive for biologiske anti-IgE-legemidler. Det vanligste tidligere benyttede biologiske anti-IgE-legemidlet var omalizumab (19,5 % og 19,0 % i henholdsvis REMIX-1 og REMIX-2).

Ved studieinkludering var rapportert gjennomsnittlig varighet av CSU, på tvers av alle behandlingsgrupper, på henholdsvis 6,6 og 5,2 år i REMIX-1 og REMIX-2. 39,4 % og 29,5 % av pasientene hadde hatt CSU i > 5 år.

Det primære endepunktet for hovedstudiene var:

- absolutt endring fra baseline i UAS7 ved uke 12.

De sekundære endepunktene for hovedstudiene var:

- absolutt endring fra baseline i ISS7 og HSS7 ved uke 12
- andel pasienter som oppnådde godt kontrollert sykdom (UAS7 ≤ 6) ved uke 2 og 12
- andel pasienter som oppnådde fullstendig fravær av kløe og vabler (UAS7 = 0) ved uke 12
- andel pasienter som oppnådde Dermatology Life Quality Index (DLQI)-score = 0-1 (ja/nei) ved uke 12
- antall uker med vedvarende kontroll av sykdomsaktivitet (UAS7 ≤ 6) opp til uke 12
- antall uker uten angioødem (ukentlig angioødem aktivitetsscore [AAS7] = 0) opp til uke 12.

Klinisk respons

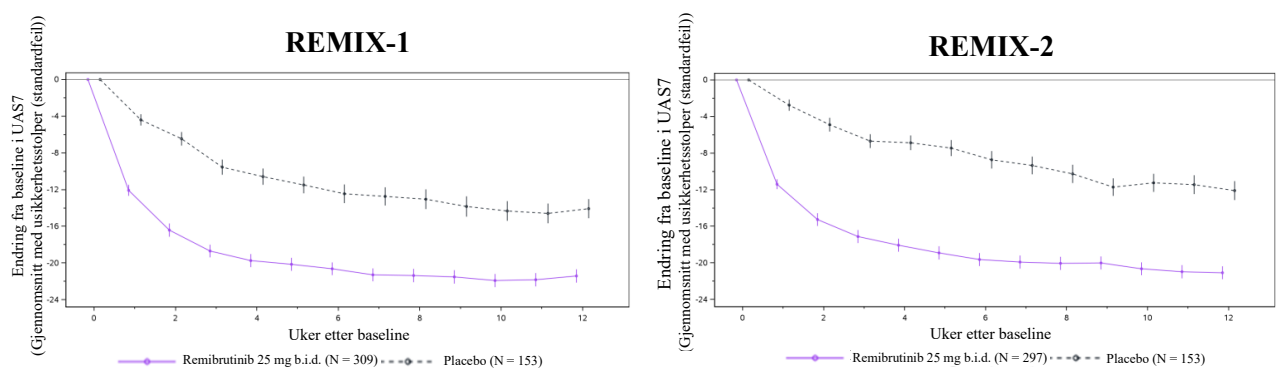
Det primære og alle de sekundære endepunktene ble oppnådd i både REMIX-1 og REMIX-2. Statistisk signifikant og klinisk relevante forbedringer i symptomer på kløe- og vabler ble påvist hos pasienter som fikk behandling med remibrutinib sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Resultatene er angitt i tabell 2 og figur 1.

Tabell 2 Effektresultater i REMIX-1 og REMIX-2 ved uke 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Endring fra baseline i UAS7 ved uke 12				
LS-gjennomsnittlig (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
LS-gjennomsnittlig (SE) CFB-forskjell vs. placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95 % KI for forskjell	-8,45, -4,00		-9,91, -5,46	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Endring fra baseline i ISS7 ved uke 12				
LS-gjennomsnittlig (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
LS-gjennomsnittlig (SE) CFB-forskjell vs. placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95 % KI for forskjell	-3,70, -1,56		-4,29, -2,16	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Endring fra baseline i HSS7 ved uke 12				
LS-gjennomsnittlig (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
LS-gjennomsnittlig (SE) CFB-forskjell vs. placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95 % KI for forskjell	-4,85, -2,36		-5,71, -3,23	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Andel pasienter med UAS7 ≤ 6 ved uke 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Behandlingsforskjell vs. placebo	30,20		24,55	
(95 % KI)	24,30, 36,10		18,31, 30,80	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Andel pasienter med UAS7 ≤ 6 ved uke 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Behandlingsforskjell vs. placebo	25,44		27,61	
(95 % KI)	16,48, 34,39		19,14, 36,08	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Andel pasienter med UAS7 = 0 ved uke 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Behandlingsforskjell vs. placebo	20,55		21,60	
(95 % KI)	13,35, 27,75		15,10, 28,10	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Andel pasienter med DLQI = 0-1 respons ved uke 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Behandlingsforskjell vs. placebo	17,65		18,21	
(95 % KI)	9,14, 26,16		9,96, 26,45	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Kumulativt antall uker med UAS7 ≤ 6 mellom baseline og uke 12				
LS-gjennomsnitt (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Rate ratio	2,69		3,26	
(95 % KI)	(2,01, 3,61)		(2,26, 4,71)	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N = 309)	Placebo (N = 153)	Remibrutinib (N = 297)	Placebo (N = 153)
Kumulativt antall uker med AAS7 = 0 mellom baseline og uke 12				
LS-gjennomsnitt (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Rate ratio	1,25		1,32	
(95 % KI)	(1,12, 1,41)		(1,17, 1,49)	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
LS-gjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt, SE: standardfeil, CFB: endring fra baseline, KI: konfidensintervall, p-verdi: ensidig p-verdi, UAS7: ukentlig urtikaria aktivitetsscore, ISS7-score: ukentlig kløe alvorlighetsscore, HSS7: ukentlig vabler alvorlighetsscore, DLQI: dermatology life quality index, AAS7: ukentlig angioødem aktivitetsscore.				
^a Alle endepunkter med nominell ensidig p < 0,001				
^b Ett endepunkt fra uke 2 (alle andre endepunkter er fra uke 12)				

Figur 1 Gjennomsnittlig endring fra baseline i ukentlig urtikaria aktivitetsscore (UAS7) opptil uke 12 i REMIX-1 og REMIX-2 (observerte data)



b.i.d. = to ganger daglig

Undergruppeanalyser viste en konsekvent behandlingsnytte for remibrutinib versus placebo på tvers av undergrupper, inkludert tidligere eksponering for biologiske anti-IgE-legemidler og total IgE-konsentrasjon.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rhapsido i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved CSU (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Remibrutinib absorberes hurtig, og for alle undersøkte doser (0,5 mg til 600 mg) oppnås C_{max} i blodet omtrent 1 time etter administrering. Absorpsjonen regnes som regel å være fullstendig (86,9 %). Absolutt oral biotilgjengelighet er 33,8 %.

Effekt av mat

Etter administrering av remibrutinib sammen med et fettrikt måltid økte AUC for remibrutinib med 33 % og reduserte C_{max} med 5 % sammenlignet med fastende tilstand. Remibrutinib kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Remibrutinib distribueres hurtig til blodceller med et blod-til-plasmaforhold på 0,813. Proteinbindingen i plasma er 95,4 % og uavhengig av konsentrasjon. Basert på samlede data fra populasjonsfarmakokinetiske (PopPK)-analyser, var distribusjonsvolumet ved steady state 58 liter (sentral kompartement) og 1 180 liter (perifer kompartement).

Biotransformasjon

Remibrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Dette medfører dannelse av 18 inaktive metabolitter, som alle finnes i lave mengder i sirkulasjonen. Remibrutinib var forbindelsen med høyest forekomst i blodet (16,7 %).

In vitro-studier

In vitro CYP-metabolisme drives i hovedsak av CYP3A4. *In vitro*-data viste at remibrutinib er et P-gp-substrat.

Eliminasjon

Ved steady state har remibrutinib en gjennomsnittlig halveringstid på mellom 1 og 2 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende oral clearance ved steady state (CL_{ss}/F), basert på PopPK-analysen, er 160 liter/time. Etter intravenøs administrering av 100 mg [¹⁴C]-remibrutinib, var utskillelsen av radioaktivitet (remibrutinib og metabolitter) omtrent 72,9 % av den administrerte dosen i avføring og 27,1 % i urin. Renal utskillelse av uendret remibrutinib etter oral administrering var under 1 % av dosen.

Linearitet/ikke-linearitet

Ved steady state er farmakokinetikken til remibrutinib tilnærmet lineær innenfor det totale daglige doseområdet på 10 til 200 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD) data estimerte en BTK-okkupasjonsgrad på ≥ 96 % i blod som ble opprettholdt gjennom hele døgnet ved administrering av remibrutinib 25 mg to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

En PopPK-analyse påviste at alder (18 til 80 år), kjønn (63,5 % kvinner og 36,5 % menn), rase/etnisitet (59,3 % ikke-asiatisk, 8,8 % fra fastlands-Kina, 12,2 % japansk og 19,7 % annen asiatisk) og kroppsvekt (39 til 162 kg; gjennomsnitt 74,8 kg) ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til remibrutinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til remibrutinib har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. I en PopPK-analyse ble det ikke observert noen klinisk relevant sammenheng mellom nyrefunksjonstester og farmakokinetikken til remibrutinib. I PopPK-analysen hadde henholdsvis 19,3 %, 2,2 % og 0,1 % av pasientene lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en oral dosering av remibrutinib 25 mg to ganger daglig økte C_{max} og AUC for remibrutinib ved steady state med henholdsvis 1,85 ganger og 2,15 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), 1,65 ganger og 2,07 ganger hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), og 1,99 ganger og 3,12 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Det var ingen endring i proteinbinding av remibrutinib hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske studier av remibrutinib hos pasienter under 18 år har ikke blitt utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Remibrutinib hemmet primære antistoffresponser i farmakologiske studier hos gnagere og økte blødningstiden i rottehaler ved hemostaseundersøkelser. Disse observasjonene, som oppsto ved farmakologisk og klinisk relevante eksponeringer, ble vurdert å være relatert til effekter av remibrutinib på henholdsvis spesifikke B-celle- og blodplatefunksjoner. Prekliniske data indikerer ingen ytterligere spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og fototoksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

I studier av embryo-føtalutvikling ("embryo-foetal development", EFD) hos drektige kaniner ble det observert økt forekomst av ytre foster misdannelser (åpne/opake øyne, små kjever, hyperfleksjon av forlemmer) og maternell toksisitet (forbigående redusert fôrintak og uønskede kliniske tegn) ved omtrent 141 ganger maksimal anbefalt human dose ("maximum recommended human dose", MRHD) på 25 mg to ganger daglig. Sikkerhetsmarginen var basert på høyeste nivå uten observerte bivirkninger ("No Observed Adverse Effect Level", NOAEL) og var 23 ganger MRHD på 25 mg to ganger daglig, basert på AUC. Det ble ansett som usannsynlig at fosterfunnene var sekundære til maternell toksisitet. Det ble ikke observert noen effekt på EFD hos rotter, med en NOAEL-basert sikkerhetsmargin på 126 ganger, basert på steady state AUC, sammenlignet med human eksponering ved MRHD.

I en pre- og postnatal utvikling ("pre- and postnatal development", PPND)-studie hos rotter induserte remibrutinib bivirkninger hos mordyr (moribunditet og kliniske tegn på toksisitet, noe økt drektighetsvarighet). Bivirkninger ble også observert hos avkom frem til laktasjonsdag 1 (noe høyere gjennomsnittlig antall dødfødte, døde eller savnede avkom og mindre gjennomsnittlig kullstørrelse). Den NOAEL-baserte sikkerhetsmarginen for mordyr og avkom var omtrent 67 ganger MRHD på 25 mg to ganger daglig, basert på AUC. Ingen bivirkninger ble observert hos overlevende avkom som utviklet seg til voksen alder.

I en fertilitetsstudie hos rotter påvirket ikke remibrutinib fertiliteten hos hunn- eller hannrotter opp til maksimalt oppnåelig eksponering på 79 og 15 ganger høyere enn MRHD på 25 mg to ganger daglig basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mannitol
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Kopovidon
KrySSKarmellosenatrium
Natriumstearylfumarat
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rhapsido leveres i PA/alu/PVC/alu (polyamid/aluminium/polyvinylklorid/aluminium) blisterpakning med bakside av aluminiumsfolie og er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2024/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringer (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rhapsido 25 mg filmdrasjerte tablett
remibrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg remibrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
180 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Skal ikke deles, knuses eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rhapsido 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rhapsido 25 mg tablett
remibrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rhapsido 25 mg filmdrasjert tablett remibrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rhapsido er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rhapsido
3. Hvordan du bruker Rhapsido
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rhapsido
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rhapsido er og hva det brukes mot

Rhapsido inneholder virkestoffet remibrutinib, som tilhører en klasse legemidler kalt Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmere.

Rhapsido brukes til behandling av voksne med kronisk (langvarig) spontan urtikaria (CSU) når behandling med antihistaminer ikke virker godt nok.

Hos personer med CSU kan symptomer oppstå når immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) blir overaktivt. Enkelte immunceller aktiverer et protein kalt Brutons tyrosinkinase (BTK), som forårsaker vabler, kløe og/eller hevelse. Remibrutinib virker ved å blokkere BTK. Dette hindrer at immuncellene blir overaktive og demper betennelse, noe som gjør at CSU-symptomer oppstår sjeldnere og er mindre alvorlige.

2. Hva du må vite før du bruker Rhapsido

Bruk ikke Rhapsido

- dersom du er allergisk overfor remibrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rhapsido:

- hvis du har eller har hatt unormale blåmerker eller blødning, eller tar legemidler som kan øke risiko for blødning. Se avsnittet "Andre legemidler og Rhapsido" under.
- hvis du nylig har hatt en operasjon eller planlegger å gjennomgå en operasjon. Legen kan be deg om å avbryte behandlingen med Rhapsido i en kort periode før (3 til 7 dager) og etter (3 til 7 dager) operasjonen.

- hvis du nylig har blitt vaksinert eller skal vaksineres. Noen vaksinetypene (kjent som levende eller levende, svekkede vaksiner) anbefales ikke under behandling med Rhapsido. Hvis du har blitt vaksinert, eller skal vaksineres med en annen vaksintype (kjent som ikke-levende vaksine), kan legen avbryte behandlingen med Rhapsido i 1 uke før og 2 uker etter vaksinasjonen.
- hvis du tar andre legemidler, da disse kan interagere med Rhapsido. Se avsnittet “Andre legemidler og Rhapsido” under.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Bruk i denne aldersgruppen har ikke blitt undersøkt.

Andre legemidler og Rhapsido

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Rhapsido kan få deg til å blø lettere. Snakk med lege hvis du tar andre legemidler eller kosttilskudd som øker risikoen for blødning (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler” over). Dette inkluderer følgende:

- legemidler som lindrer smerter, senker feber eller forhindrer blodpropp, f.eks. acetylsalisylsyre.
- legemidler mot blodpropp, f.eks. klopidogrel.
- legemidler som fortynner blodet, f.eks. warfarin.

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av følgende legemidler, da de kan øke risikoen for bivirkninger av Rhapsido, eller Rhapsido kan øke risikoen for bivirkninger av disse:

- legemidler mot hiv-infeksjon, f.eks. ritonavir.
- legemidler mot hjerteproblemer, f.eks. digoksin.
- legemidler mot høyt kolesterol, f.eks. rosuvastatin.
- legemidler som er beroligende eller brukes ved søvnproblemer, f.eks. midazolam.

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av følgende legemidler, da de kan senke effekten av Rhapsido:

- legemidler mot enkelte typer anfall, f.eks. karbamazepin.

Snakk med lege eller apotek dersom du nylig har blitt vaksinert eller skal vaksineres (se “Advarsler og forsiktighetsregler” over). Snakk med lege eller apotek om eventuelle vaksinasjoner før du tar Rhapsido.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Behandling med Rhapsido anbefales ikke under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Dette skyldes at dyrestudier har vist at Rhapsido kan skade det ufødte barnet.

Du skal ikke amme under behandling med Rhapsido og i én uke etter avsluttet behandling, da det er ukjent om Rhapsido skiller ut i morsmelk.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du bruke sikker prevensjon under behandling med Rhapsido og i minst én uke etter avsluttet behandling. Spør legen din om sikre prevensjonsmetoder.

Kjøring og bruk av maskiner

Rhapsido har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Rhapsido inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Rhapsido

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 25 mg tablett to ganger daglig. Én om morgenen og én om kvelden.

- Svelg tablettene hel med vann.
- Ikke del, knus eller tygg tablettene før du svelger dem. Dette kan endre hvor mye legemiddel som tas opp av kroppen din.
- For å enklere huske å ta Rhapsido, bør det tas til samme tid hver dag.
- Rhapsido kan tas med eller uten mat.

Rhapsido og operasjoner

Snakk med legen dersom du nylig har gjennomgått en operasjon eller planlegger å gjennomgå en operasjon. Legen kan be deg om å avbryte behandlingen med Rhapsido i 3 til 7 dager før og 3 til 7 dager etter planlagte medisinske eller kirurgiske inngrep.

Dersom du tar for mye av Rhapsido

Snakk med lege umiddelbart dersom du tar mer Rhapsido enn du skal. Dersom du blir bedt om å dra til sykehuset, ta med deg tablettpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Rhapsido

Hvis du glemmer en dose, skal neste dose tas til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Rhapsido

Dersom du avbryter behandlingen med Rhapsido, kan symptomer på kronisk spontan urtikaria komme tilbake. Ikke avbryt behandlingen med Rhapsido med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alle bivirkningene nedenfor er lette til moderate.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Nese- og halsinfeksjoner (øvre luftveisinfeksjon)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Herpesvirusinfeksjon
- Hodepine
- Blåmerker
- Små røde prikker under huden (petekkier)
- Blåmerker under huden (kontusjon)
- Et blødende område under huden med blå eller lilla flekker (ekchymose)
- Rosa eller brun urin/blod i urinen (hematuri)
- Kvalme
- Magesmerter
- Ryggsmerter
- Feber (pyreksi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Neseblødning (epistakse)
- Lilla eller rødbrune flekker på huden (purpura)
- Et flatt, intenst rødt område i det hvite i øyet (konjunktival blødning)
- Blødende tannkjøtt (gingival blødning)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rhapsido

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rhapsido

- Virkestoff er remibrutinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg remibrutinib.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, kopovidon, krysskarmellosenatrium, natriumstearylfumarat, natriumlaurylsulfat. Filmdrasjeringen er sammensatt av polyvinylalkohol, makrogol 4000, talkum, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Rhapsido ser ut og innholdet i pakningen

Rhapsido leveres som 25 mg filmdrasjerte tabletter. Tablettene er lysegule, runde og buede. De er preget med “LV” på den ene siden og selskapets logo på den andre siden. Tablettene er ca. 7 mm i diameter.

Rhapsido leveres i blisterpakninger og er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.