

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rhapsido 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg remibrutinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ljusbult, rund, välvd filmdragerad tablett med diameter 6,7 till 7,6 mm, präglad med "LV" på ena sidan och företagets logotyp på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rhapsido är avsett för behandling av kronisk spontan urtikaria (CSU) hos vuxna patienter med otillräcklig effekt av behandling med H1-antihistamin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av kronisk spontan urtikaria.

Dosering

Rekommenderad dos remibrutinib är 25 mg peroralt två gånger dagligen, en gång på morgonen och en gång på kvällen.

Om en patient missar en eller flera doser remibrutinib ska patienten instrueras att ta nästa dos vid den vanliga schemalagda tiden. Patienten ska inte ta några extradoser remibrutinib för att kompensera för den missade dosen eller doserna.

Förskrivare rekommenderas att regelbundet utvärdera behovet av fortsatt behandling. Avbrytande av behandling bör övervägas hos patienter som inte har fått någon effekt efter 24 veckors behandling av CSU.

Doseringsuppehåll

Uppehåll i remibrutinibbehandlingen rekommenderas i 3 till 7 dagar före och i 3 till 7 dagar efter kirurgi, beroende på typ av kirurgi och blödningsrisk (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data avseende användning av remibrutinib hos patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Användning av remibrutinib rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Rhapsido ska inte ges till spädbarn eller barn under 6 år, då potentiell påverkan på det humoral immunsystemets utmognad (till exempel bildandet av skyddande immunglobuliner och minnes-B-celler) är okänd.

Säkerhet och effekt för remibrutinib för barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Remibrutinib kan tas med eller utan föda. Patienter ska instrueras att svälja tablettens hel med vatten. För att säkerställa att full dos erhålls ska tabletterna inte delas, krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Milda till måttliga mukokutana blödningar har förekommit hos patienter som behandlats med remibrutinib. Vanligast rapporterat var blåmärkesrelaterade händelser, såsom petekier och kontusion (se avsnitt 4.8).

Patienter som får antitrombotiska läkemedel tillsammans med remibrutinib kan ha en ökad risk för blödning. Riskerna och fördelarna med samtidig administrering av antitrombotiska läkemedel och remibrutinib måste beaktas (se avsnitt 4.5).

Patienter ska uppmanas att söka sjukvård vid tecken och symtom som tyder på betydande blödning. Om betydande blödning misstänks ska behandling med remibrutinib avbrytas. När blödningen har upphört kan behandlingen återupptas om fördelarna förväntas överväga riskerna.

Uppehåll i remibrutinibbehandlingen rekommenderas i 3 till 7 dagar före och i 3 till 7 dagar efter kirurgi, beroende på typ av kirurgi och blödningsrisk (se avsnitt 4.2).

Vaccinationer

Säkerheten för remibrutinib med levande eller levande försvagade vacciner har inte studerats. Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner rekommenderas därför inte under behandling med remibrutinib (se avsnitt 4.5).

Säkerheten för remibrutinib med avdödat vaccin har studerats, och därmed kan avdödat vaccin ges under behandling med remibrutinib. För att optimera immunsvaret mot avdödat vaccin bör ett uppehåll i remibrutinibbehandlingen övervägas (från 1 vecka före planerad vaccination till 2 veckor efter vaccinationen) (se avsnitt 4.5).

Interaktioner

Remibrutinib är ett substrat för cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4). Det finns därför en potentiell risk för interaktioner med andra läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av eller påverkar aktiviteten hos CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av remibrutinib och kan därmed öka risken för biverkningar av remibrutinib. Samtidig användning med starka CYP3A4-hämmare måste undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av måttliga eller starka CYP3A4-inducerare minskar exponeringen av remibrutinib och kan därmed minska effekten av remibrutinib. Samtidig användning av måttliga eller starka CYP3A4-inducerare måste undvikas (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att patienter följs upp mer frekvent avseende potentiella biverkningar när remibrutinib ges samtidigt som P-glykoprotein (P-gp)-substrat och ”breast cancer resistance protein” (BCRP)-substrat med ett smalt terapeutiskt index (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Remibrutinib metaboliseras främst via CYP3A4.

Aktiva substanser som kan öka koncentrationen av remibrutinib i blodet

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av remibrutinib och starka CYP3A4-hämmare måste undvikas. Samtidig administrering av ritonavir, en stark CYP3A4-/P-gp-hämmare, ledde till en 4,3-faldig ökning av AUC och en 3,3-faldig ökning av C_{max} för remibrutinib.

Aktiva substanser som kan minska koncentrationen av remibrutinib i blodet

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av remibrutinib och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare måste undvikas. Samtidig administrering av karbamazepin (stark till måttlig CYP3A4-inducerare) minskade exponeringen av remibrutinib i blodet med 74 % (C_{max}) respektive 78 % (AUC).

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av remibrutinib

Transportsubstrat/-hämmare

Det rekommenderas att patienter följs upp mer frekvent avseende potentiella biverkningar när remibrutinib används tillsammans med P-gp- och BCRP-substrat med snävt terapeutiskt index, särskilt när mycket små koncentrationsförändringar kan leda till biverkningar. Samtidig administrering av digoxin (ett P-gp-substrat med snävt terapeutiskt index) och remibrutinib ledde till en 1,4-faldig ökning av AUC och en 2,1-faldig ökning av C_{max} för digoxin. Samtidig administrering av rosuvastatin (ett BCRP-substrat utan snävt terapeutiskt index) och remibrutinib ledde till en 1,7-faldig ökning av AUC och en 1,6-faldig ökning av C_{max} för rosuvastatin.

I en läkemedelsinteraktionsstudie ledde administrering av remibrutinib (100 mg två gånger dagligen) till en effekt på farmakokinetiken hos midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat) med en 43 %-ig ökning av AUC och en 27 %-ig ökning av C_{max} för midazolam. Effekten vid klinisk dos av remibrutinib (25 mg två gånger dagligen) studerades inte och kan vara annorlunda. Remibrutinib bör inte ges tillsammans med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. ciklosporin, takrolimus, digoxin, warfarin, karbamazepin).

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av remibrutinib förväntas inte påverka effekten av orala preventivmedel som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel (CYP3A4-substrat) eftersom deras exponering inte minskade i närvaro av remibrutinib 100 mg två gånger dagligen (1,28-faldig respektive 1,36-faldig ökning av C_{max} och 1,16-faldig respektive 1,39-faldig ökning av AUC).

Effekt av remibrutinib på immunsvaret mot vaccin

Det finns inga data tillgängliga om effekterna av levande eller levande försvagade vacciner hos patienter som får remibrutinib. Dessa vaccin bör inte ges samtidigt med remibrutinib (se avsnitt 4.4).

Baserat på en studie av immunsvaret vid vaccination hos friska frivilliga kan avdödat vaccin ges under remibrutinibbehandling. För att optimera immunsvaret mot avdödat vaccin bör ett uppehåll i remibrutinibbehandlingen övervägas (från 1 vecka före planerad vaccination till 2 veckor efter vaccinationen).

Studie av immunsvaret efter vaccination

I en placebokontrollerad studie på friska frivilliga som behandlades med remibrutinib 100 mg två gånger dagligen påverkades inte immunsvaret mot avdödat vaccin signifikant vid uppehåll av remibrutinib från 1 vecka före till 2 veckor efter vaccination. Samtidig behandling med remibrutinib var däremot kopplad till en 60 %-ig minskning av antalet personer som svarade på vaccination med T-cellsberoende polysackarid-PPV23-vaccin, en 21 %-ig minskning av IgG-svar mot keyhole limpet-hemocyanin (KLH)-vaccin (T-cellsberoende neoantigen), jämförbara svarsfrekvenser (1-14 %-ig minskning) för 3 av 4 antigen i influensavaccin (T-cellsberoende) och en 27 %-ig minskning för 1 av 4 influensaantigen.

Effekt av remibrutinib på antitrombotiska läkemedel

Det finns inga data tillgängliga avseende samtidig administrering av remibrutinib och antikoagulantia. Riskerna och nyttan med samtidig administrering av antitrombotiska läkemedel och remibrutinib måste övervägas (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Sexuellt aktiva fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod (metoder som leder till färre än 1 % graviditeter) under behandling med remibrutinib och i minst 1 vecka efter den sista dosen. Fertila kvinnor måste informeras om att djurstudier har visat att remibrutinib kan ge fosterskador (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av remibrutinib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Rhapsido rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om remibrutinib/metaboliter från remibrutinib utsöndras i bröstmjölkl. En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas. Amning bör avbrytas under behandling med remibrutinib och i 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av remibrutinib på fertilitet hos människa. Inga negativa effekter på fertiliteten hos han- och honråttor har observerats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rhapsido har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna är övre luftvägsinfektioner (14,7 %) såsom nasofaryngit (6,6 %) och influensa (2,5 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar redovisas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Inom varje organsystem anges biverkningar efter frekvens med de vanligaste först. Frekvenskategorin för varje biverkning anges som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar*

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektioner ¹	Mycket vanliga
	Herpesvirusinfektion ²	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
Blodkärl	Blåmärken Petekier Kontusion ³ Ekkymos Purpura	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga
	Blödning Hematuri Epistaxis Bindhinneblödning Blödande tandkött	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Buksmärta	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Vanliga
* 24 veckor långa placebokontrollerade fas III studier av CSU		
¹ Övre luftvägsinfektioner omfattar de rekommenderade termerna övre luftvägsinfektion, akut sinuit, kronisk sinuit, influensa A(H1N1), influensa, laryngit, nasofaryngit, faryngit, streptokockfaryngit, faryngotonsillit, rinit, sinuit, tonsillit, bakteriell tonsillit, bakteriell övre luftvägsinfektion, virusinfektion i övre luftvägarna		
² Herpesvirusinfektioner omfattar de rekommenderade termerna herpes simplex, herpes zoster, oral herpes		
³ Kontusion omfattar de rekommenderade termerna kontusion, ökad tendens för blåmärken, hematom		

Säkerhetsprofilen för remibrutinib hos patienter som behandlades i upp till 52 veckor i REMIX-1 och REMIX-2 förblev överensstämmande med biverkningarna som rapporterats i tabell 1.

Beskrivning av valda biverkningar

Mukokutana blödningar

Poolade data från den 24 veckor långa placebokontrollerade dubbelblinda behandlingsperioden i fas III-studierna REMIX-1 och REMIX-2 påvisade mukokutana blödningar (se tabell 1 under "Blodkärl") hos 7,8 % av patienterna som behandlades med remibrutinib. De vanligaste händelserna var blåmärkesrelaterade: petekier (3,8 %) och kontusion (2,3 %). Totalt sett var 92 % av dessa händelser lindriga och 8,0 % måttliga hos patienter som behandlades med remibrutinib. Mediantid till debut var 25 dagar och medianduration var 22 dagar. Samtliga fall gick tillbaka spontant utan ytterligare behandling. Inget samband observerades mellan mukokutana blödningar och lågt antal trombocyter. Samtidig administrering av remibrutinib och antikoagulantia var inte tillåten i kliniska studier, men samtidig administrering av trombocytagerationshämmare (acetylsalicylsyra [≤ 100 mg/dag] eller klopidoogrel [≤ 75 mg/day]) var tillåten (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Av de patienter som behandlades med remibrutinib fick 0,5 % mukokutana blödningar som ledde till utsättning av remibrutinib, och 1,0 % fick mukokutana blödningar som ledde till uppehåll i behandlingen med remibrutinib (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Kliniska fas I-studier med doser upp till 600 mg remibrutinib per dag gav inga belägg för dosbegränsande biverkningar. Tecken och symtom på överdosering av remibrutinib har inte fastställts och det finns ingen specifik behandling mot överdosering av remibrutinib.

I händelse av överdosering ska patienten behandlas symtomatisk och stödjande åtgärder sättas in vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA60

Verkningsmekanism

Remibrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinase (BTK) som bildar en kovalent bindning med cystein i den aktiva delen av BTK, vilket leder till permanent inaktivering av BTK. Den terapeutiska effekten av remibrutinib vid CSU uppnås genom hämning av mastcell- och basofildegranulering, inklusive frisättning av histamin och andra proinflammatoriska mediatorer, medierat av patogent IgE eller IgG riktat mot FcεR1 eller IgE.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

Effekterna av remibrutinib på förlängning av QTc-intervall predikterades efter analys av koncentration–QTc förhållandet. Det övre gränsvärdet för 90 %-igt konfidensintervall för predikterad genomsnittlig förändring av QTcF låg under 10 ms vid förväntat C_{max} vid supratherapeutisk exponering. Ingen kliniskt signifikant förlängning av QTcF-intervallet förväntas därför vid terapeutiska doser av remibrutinib.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för remibrutinib har utvärderats i två identiska, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas III (REMIX-1 och REMIX-2) hos vuxna patienter med otillräckligt kontrollerad CSU trots behandling med andra generationens H1-antihistaminer.

I REMIX-1 och REMIX-2 randomiserades patienterna i förhållandet 2:1 till antingen remibrutinib 25 mg eller placebo peroralt två gånger dagligen under den dubbelblinda behandlingsperioden på 24 veckor. Därefter följde 28 veckor med öppen behandling där alla patienter fick remibrutinib 25 mg två gånger dagligen.

REMIX-1 och REMIX-2 inkluderade totalt 925 vuxna patienter diagnostiserade med CSU som var otillräckligt kontrollerad, definierat som klåda och nässelutslag under ≥ 6 veckor i följd, trots behandling med standarddos av andra generationens H1-antihistaminer. För samtliga patienter krävdes UAS7 (Urticaria Activity Score från 0 till 42 under 1 vecka) ≥ 16 , ISS7 (Itch Severity Score, klådintensitet från 0 till 21 under 1 vecka) ≥ 6 och HSS7 (Hives Severity Score, antal nässelutslag från 0 till 21 under 1 vecka) ≥ 6 under 7 dagar före randomisering. Förutom att alla patienter fick en stabil dos av ett andra generationens H1-antihistamin (bakgrundsbehandling), fick patienterna använda ett annat andra generationens H1-antihistamin vid behov (tilläggsbehandling) i doser upp till fyra gånger standarddos. Patienter med bevisad kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom, signifikant blödningsrisk, koagulationsstörningar, pågående kronisk eller recidiverande infektion, kronisk eller akut leversjukdom med tecken på aktiv hepatit C eller B, njursjukdom i anamnesen, gastrointestinal blödning eller malignitet i anamnesen de senaste 5 åren exkluderades från studierna.

Demografi och baselinekaraktäristika var generellt väl balanserade mellan samtliga grupper. I REMIX-1 och REMIX-2 var medianåldern 45 år (intervall: 18-79 år) respektive 41 år (intervall: 18-81 år), 9,6 % respektive 7,7 % var ≥ 65 år och 68,3 % respektive 65,3 % var kvinnliga patienter. Patienterna hade en genomsnittlig UAS7 på 30,28 respektive 29,99, genomsnittlig ISS7 på 14,59 respektive 14,15 och genomsnittlig HSS7 på 15,69 respektive 15,84. Vid studiestart hade 63,4 % respektive 59,1 % av patienterna svår urtikaria (UAS7 ≥ 28) och 35,1 % respektive 38,7 % hade måttlig sjukdom (UAS7 >16 och <28). Av patienterna i REMIX-1 och REMIX-2 hade 51,7 % respektive 46,6 % tidigare haft angioödem. 68,1 % respektive 69,2 % av patienterna i REMIX-1 och REMIX-2 hade inte behandlats med biologiskt anti-IgE-läkemedel tidigare. Det vanligaste biologiska anti-IgE som tidigare använts var omalizumab (19,5 % respektive 19,0 % i REMIX-1 och REMIX-2).

Rapporterad genomsnittlig CSU-duration vid studiestart var 6,6 år i REMIX-1 och 5,2 år i REMIX-2, varav 39,4 % respektive 29,5 % av patienterna hade haft CSU >5 år.

Primärt effektmått för de pivotala studierna var:

- absolut förändring av UAS7 från studiestart till vecka 12.

Sekundära effektmått för de pivotala studierna var:

- absolut förändring av ISS7 och HSS7 från studiestart till vecka 12
- andel patienter som uppnådde välkontrollerad sjukdom (UAS7 ≤ 6 , mild urtikaria) vecka 2 och 12
- andel patienter som uppnått komplett frånvaro av klåda och nässelutslag (UAS7 = 0) vid vecka 12
- andel patienter som uppnått Dermatology Life Quality Index (DLQI) = 0-1 (ja/nej) vid vecka 12
- antal veckor med bibehållen kontrollerad sjukdomsaktivitet (UAS7 ≤ 6) fram till vecka 12
- antal veckor utan angioödem ([Angioedema Activity Score för en vecka, AAS7] = 0) fram till vecka 12.

Klinisk respons

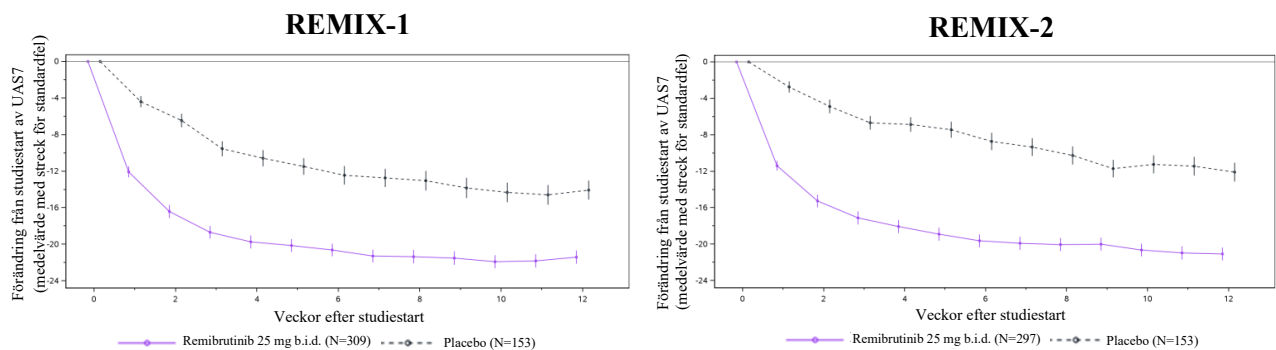
Det primära effektmåttet och alla sekundära effektmått uppnåddes i både REMIX-1 och REMIX-2 och visade på statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefulla förbättringar av klåda och nässelutslag hos patienter som behandlades med remibrutinib jämfört med hos patienter som fick placebo. Resultaten presenteras i tabell 2 och figur 1.

Tabell 2 Effektergebnat i REMIX-1 och REMIX-2 vid vecka 12^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Förändring av UAS7 från studiestart till vecka 12				
LS-medel (SE) CFB	-20,02 (0,716)	-13,79 (0,980)	-19,41 (0,702)	-11,73 (0,948)
Skillnad i LS-medel (SE) CFB jämfört med placebo	-6,22 (1,136)		-7,68 (1,136)	
95 % KI för skillnaden	-8,45; -4,00		-9,91; -5,46	
p-värde	<0,001		<0,001	
Förändring av ISS7 från studiestart till vecka 12				
LS-medel (SE) CFB	-9,52 (0,343)	-6,89 (0,470)	-8,95 (0,335)	-5,72 (0,454)
Skillnad i LS-medel (SE) CFB jämfört med placebo	-2,63 (0,544)		-3,23 (0,545)	
95 % KI för skillnaden	-3,70; -1,56		-4,29; -2,16	
p-värde	<0,001		<0,001	
Förändring av HSS7 från studiestart till vecka 12				
LS-medel (SE) CFB	-10,47 (0,401)	-6,86 (0,548)	-10,47 (0,394)	-6,00 (0,531)
Skillnad i LS-medel (SE) CFB jämfört med placebo	-3,61 (0,635)		-4,47 (0,634)	
95 % KI för skillnaden	-4,85; -2,36		-5,71; -3,23	
p-värde	<0,001		<0,001	
Andel patienter med UAS7 ≤6 vid vecka 2				
n (%)	104 (33,7)	5 (3,3)	89 (30,0)	9 (5,9)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo	30,20		24,55	
(95 % KI)	24,30; 36,10		18,31; 30,80	
p-värde	<0,001		<0,001	
Andel patienter med UAS7 ≤6 vid vecka 12				
n (%)	154 (49,8)	38 (24,8)	139 (46,8)	30 (19,6)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo	25,44		27,61	
(95 % KI)	16,48; 34,39		19,14; 36,08	
p-värde	<0,001		<0,001	
Andel patienter med UAS7 = 0 vecka 12				
n (%)	96 (31,1)	16 (10,5)	83 (27,9)	10 (6,5)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo	20,55		21,60	
(95 % KI)	13,35; 27,75		15,10; 28,10	
p-värde	<0,001		<0,001	
Andel patienter med DLQI = 0-1 respons vid vecka 12				
n (%)	120 (39,0)	34 (22,2)	106 (35,7)	28 (18,3)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo	17,65		18,21	
(95 % KI)	9,14; 26,16		9,96; 26,45	
p-värde	<0,001		<0,001	
Kumulativt antal veckor med UAS7 ≤6 från studiestart till vecka 12				
LS-medel (SE)	5,17 (0,414)	1,92 (0,241)	4,50 (0,464)	1,38 (0,216)
Frekvenskvot	2,69		3,26	
(95 % KI)	(2,01; 3,61)		(2,26; 4,71)	
p-värde	<0,001		<0,001	

	REMIX-1		REMIX-2	
	Remibrutinib (N=309)	Placebo (N=153)	Remibrutinib (N=297)	Placebo (N=153)
Kumulativt antal veckor med AAS7 = 0 från studiestart till vecka 12				
LS-medel (SE)	8,43 (0,274)	6,72 (0,330)	8,81 (0,308)	6,68 (0,343)
Frekvenskvot	1,25		1,32	
(95 % KI)	(1,12; 1,41)		(1,17; 1,49)	
p-värde	<0,001		<0,001	
LS-medel: minsta kvadratmedelvärde, SE: standardfel, CFB: förändring från studiestat, KI: konfidensintervall, p-värde: ensidigt p-värde, UAS7: poäng för urtikariaaktivitet under en vecka, ISS7: poäng för klådans svårighetsgrad under en vecka, HSS7: poäng för nässelutslagets antal under en vecka, DLQI: dermatologiskt index för livskvalitet, AAS7: poäng för angioödemaktivitet under en vecka.				
^a Alla effektmått med nominellt ensidigt p-värde <0,001				
^b Ett effektmått vid vecka 2 (alla övriga effektmått vid vecka 12)				

Figur 1 Genomsnittlig förändring av UAS7 från studiestart, upp till vecka 12 i REMIX-1 och REMIX-2 (observerade data)



b.i.d. = två gånger dagligen

Subgruppsanalyser påvisade en likvärdig större behandlingsnytta med remibrutinib än placebo i samtliga subgrupper inklusive tidigare exponering för biologiska läkemedel mot IgE och total IgE-nivå.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rhapsido för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för CSU. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Remibrutinib absorberas snabbt och når C_{max} i blodet cirka 1 timme efter intagen dos vid alla doser som studerats (0,5 mg till 600 mg). Absorptionen bedöms vara i stort sett fullständig (86,9 %). Absolut oral biotillgänglighet är 33,8 %.

Effekt av föda

Efter administrering av remibrutinib ökade AUC för remibrutinib med 33 % och C_{max} minskade med 5 % vid intag av en fettrik måltid jämfört med vid fasta. Remibrutinib kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Remibrutinib distribueras snabbt till blodkropparna med en blod/plasma-kvot på 0,813. Plasmaproteinbindningen uppgår till 94,5 %, och är inte koncentrationsberoende. Baserat på poolade data från en populationsfarmakokinetisk analys var distributionsvolymen vid steady state 58 liter (central compartment) och 1 180 liter (peripheral compartment).

Metabolism

Remibrutinib metaboliseras främst av CYP3A4, vilket leder till bildandet av 18 inaktiva metaboliter, alla i låga mängder i cirkulationen. Remibrutinib var den förening i blodet som förekom rikligast (16,7 %).

In vitro-studier

In vitro drivs CYP-metabolismen främst av CYP3A4. *In vitro*-data visade att remibrutinib är ett P-gp-substrat.

Eliminering

Remibrutinib har en genomsnittlig elimineringshalveringstid på 1 till 2 timmar vid steady state. Genomsnittlig skenbar oral clearance vid steady state (CL_{ss}/F), bestämd genom populationsfarmakokinetisk analys, är 160 liter/timme. Efter intravenös administrering av 100 mg [^{14}C]-remibrutinib var utsöndringen av radioaktivitet (remibrutinib och metaboliter) cirka 72,9 % av den administrerade dosen i feces och 27,1 % i urinen. Renal utsöndring av oförändrat remibrutinib efter oral administrering var mindre än 1 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för remibrutinib vid steady state är approximativt linjär vid en total daglig dos på mellan 10 och 200 mg.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Kliniska farmakokinetiska och farmakodynamiska data (PK/PD) uppskattade en BTK-beläggning på $\geq 96\%$ i blod som upprätthölls under hela dygnet med remibrutinib 25 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (18 till 80 år), kön (63,5 % kvinnor och 36,5 % män), etnicitet (59,3 % icke-asiater, 8,8 % fastlandskineser, 12,2 % japaner och 19,7 % övriga asiater), eller kroppsvikt (39 till 162 kg, genomsnitt 74,8 kg) inte hade någon kliniskt relevant effekt på remibrutinibs farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

Effekterna av nedsatt njurfunktion på remibrutinibs farmakokinetik har inte utvärderats i någon dedikerad klinisk studie. I en populationsfarmakokinetisk analys sågs inget kliniskt betydelsefullt samband mellan njurfunktion och remibrutinibs farmakokinetik. I den populationsfarmakokinetiska analysen hade 19,3 %, 2,2 % och 0,1 % av forskningspersonerna lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

C_{\max} och AUC för remibrutinib vid steady state ökade 1,85 respektive 2,15 gånger hos forskningspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), 1,65 respektive 2,07 gånger hos forskningspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), och 1,99 respektive 3,12 gånger hos forskningspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), jämfört med hos forskningspersoner med normal leverfunktion, efter en peroral dos om 25 mg remibrutinib två gånger dagligen. Man såg ingen förändring i proteinbindningen för remibrutinib hos forskningspersoner med nedsatt leverfunktion jämfört med hos forskningspersoner med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier har utförts med remibrutinib hos patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Remibrutinib hämmade det primära antikroppssvaret hos gnagare i farmakologiska studier, och ökade blödningstiden i svansen på råttor i en hemostasanalys. Dessa observationer gjordes vid farmakologiskt och kliniskt relevanta exponeringar och ansågs ha samband med effekterna av remibrutinib på specifika B-cellers respektive trombocytters funktion. Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fototoxicitet visade inte några ytterligare särskilda risker för människor.

Toxiska reproduktionseffekter

I studier av embryofetal utveckling utförda på dräktiga kaniner inträffade fler synliga fostermissbildningar (öppna/grumliga ögon, små käkar, hyperflexion av frambenen) samt toxicitet hos moderdjuret (tillfälligt minskat födointag samt tecken på kliniska biverkningar) vid en dos på cirka 141 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa (maximum recommended human dose, MRHD) på 25 mg två gånger dagligen med en säkerhetsmarginal baserad på NOAEL (no observed adverse effect level) på 23 gånger MRHD på 25 mg två gånger dagligen baserat på AUC. Förändringarna hos fostren ansågs inte sannolikt vara sekundära till toxiciteten för moderdjuret. Inga effekter på den embryofetala utvecklingen observerades hos råttor, med NOAEL-baserad säkerhetsmarginal på 126 gånger för steady state-AUC jämfört med exponeringen hos människa vid MRHD.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor orsakade remibrutinib biverkningar hos moderdjuren (döende djur och kliniska tecken på toxicitet, något längre dräktighetstid) och avkomman fram till laktationsdag 1 (något högre genomsnittligt antal dödfödda ungar, ungar som dog eller saknades, samt mindre kullstorlek), med en NOAEL-baserad säkerhetsmarginal för moderdjuren och avkomman på cirka 67 gånger en MRHD på 25 mg två gånger dagligen baserat på AUC. Inga negativa effekter sågs på överlevande ungar som nådde vuxen ålder.

I en fertilitetsstudie på råttor påverkade inte remibrutinib fertiliteten hos hon- eller handjur upp till den maximala uppnåbara exponeringen på 79 och 15 gånger högre än en MRHD på 25 mg två gånger dagligen baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
Kopovidon
Kroskarmellosnatrium
Natriumstearylfumarat
Natriumlaurilsulfat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Makrogol 4000
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rhapsido är förpackat i PA/alu/PVC/alu (polyamid/aluminium/polyvinylklorid/aluminium) blister med aluminiumfolie och finns i förpackningar om 30, 60 och 180 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2024/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rhapsido 25 mg filmdragerade tabletter
remibrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg remibrutinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas
Får inte delas, krossas eller tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rhapsido 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rhapsido 25 mg tabletter
remibrutinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rhapsido 25 mg filmdragerade tabletter remibrutinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rhapsido är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rhapsido
3. Hur du tar Rhapsido
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rhapsido ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rhapsido är och vad det används för

Rhapsido innehåller den aktiva substansen remibrutinib, som tillhör en grupp av läkemedel som kallas Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).

Rhapsido används för behandling av vuxna med kronisk (långvarig) spontan urtikaria (CSU) när behandling med antihistaminer inte fungerar tillräckligt bra.

Hos personer med CSU uppkommer symtom när immunsystemet (kroppens eget naturliga försvar) blir överaktivt. I vissa immunceller aktiveras ett protein som kallas Brutons tyrosinkinase (BTK), vilket leder till nässelutslag, klåda och/eller svullnad. Remibrutinib verkar genom att blockera BTK och hindrar därmed immuncellerna från att bli överaktiva. Det leder i sin tur till minskad inflammation och att symtomen på CSU uppkommer mer sällan och blir lindrigare.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rhapsido

Ta inte Rhapsido

- om du är allergisk mot remibrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rhapsido.

- om du har eller någon gång har haft ovanliga blåmärken eller blödningar eller tar något läkemedel som kan öka risken för blödning. Se ”Andra läkemedel och Rhapsido” nedan.
- om du nyligen har opererats eller planerar att genomgå en operation. Läkaren kan be dig att sluta ta Rhapsido en kort tid före (3 till 7 dagar) och efter (3 till 7 dagar) operationen.
- om du nyligen har vaccinerats eller planerar att vaccinera dig. Vissa typer av vaccin (s.k. levande eller levande försvagat vaccin) rekommenderas inte under behandling med Rhapsido. Om du har fått eller planerar att få en annan typ av vaccin (s.k. icke-levande (avdödat) vaccin) kan läkaren be dig att sluta ta Rhapsido 1 vecka före och 2 veckor efter vaccinationen.
- om du tar andra läkemedel, eftersom dessa skulle kunna påverka effekten av Rhapsido. Se avsnitt ”Andra läkemedel och Rhapsido” nedan.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Rhapsido

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

Rhapsido kan göra att du blöder lättare. Tala därmed om för läkare om du tar andra läkemedel eller kosttillskott som ökar risken för blödning (se ”Varningar och försiktighet” ovan). Det inkluderar något av de följande:

- läkemedel för att lindra smärta, minska feber eller förhindra blodproppar, t.ex. acetylsalicylsyra
- läkemedel för behandling av blodproppar, t.ex. klopidogrel
- läkemedel som är blodförtunnande, t.ex. warfarin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel, eftersom de kan öka risken för biverkningar av Rhapsido, eller så kan Rhapsido öka risken för biverkningar av dessa:

- läkemedel för behandling av hiv-infektion, t.ex. ritonavir
- läkemedel för behandling av hjärtproblem, t.ex. digoxin
- läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde, t.ex. rosuvastatin
- läkemedel som används för sövning eller vid sömnstörningar, t. ex. midazolam.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom de kan minska effekten av Rhapsido:

- läkemedel för behandling av vissa typer av krampanfall, t.ex. karbamazepin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du nyligen har vaccinerats eller planerar att vaccinera dig (se ”Varningar och försiktighet” ovan).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Behandling med Rhapsido rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor som kan bli gravida och som inte använder effektiva preventivmedel. Detta är för att djurstudier har visat att Rhapsido kan skada det ofödda barnet.

Amma inte medan du behandlas med Rhapsido och i en vecka efter avslutad behandling. Det är okänt om Rhapsido passerar över i bröstmjölke.

Om du kan bli gravid (är fertil) måste du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Rhapsido och i minst en vecka efter avslutad behandling. Fråga läkaren om effektiva preventivmetoder.

Körförmåga och användning av maskiner

Rhapsido har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Rhapsido innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rhapsido

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 25 mg-tablett två gånger dagligen, en på morgonen och en på kvällen.

- Svälj tablett hel med vatten.
- Tablett får inte delas, krossas eller tuggas innan den sväljs ner, eftersom det kan påverka hur mycket läkemedel som tas upp i kroppen.
- Ta Rhapsido vid samma tidpunkt varje dag för att lättare komma ihåg att ta läkemedlet.
- Rhapsido kan tas med eller utan mat.

Rhapsido och operationer

Tala om för läkaren om du nyligen har opererats eller planerar att genomgå en operation. Läkaren kan be dig att göra ett uppehåll med Rhapsido i 3 till 7 dagar före och i 3 till 7 dagar efter planerade medicinska eller kirurgiska ingrepp.

Om du har tagit för stor mängd av Rhapsido

Om du har tagit mer Rhapsido än du borde, kontakta omedelbart sjukvården. Ta med dig förpackningen och den här bipacksedeln om du uppmanas att åka till sjukhus.

Om du har glömt att ta Rhapsido

Om du har missat en dos ska du ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Rhapsido

Om du slutar att ta Rhapsido kan dina symtom på CSU komma tillbaka. Sluta inte ta Rhapsido om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Samtliga nedanstående biverkningar är lindriga till måttliga.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Näs- och halsinfektioner (övre luftvägsinfektion)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Herpesvirusinfektion
- Huvudvärk
- Blåmärken
- Små röda prickar i huden (petekier)
- Blåmärke under huden (kontusion)
- Blodansamling under huden som ser ut som en blå- eller lilaaktig fläck (ekkymos)
- Rosa eller brun urin/blod i urinen (hematuri)

- Illamående
- Buksmärt
- Ryggsmärta
- Feber (pyrexia)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Näsblod (epistaxis)
- Lila eller rödbrun missfärgning i huden (purpura)
- Ett plant, rött område i ögonvitan (blödning i bindhinnan)
- Blödande tandkött (gingivitis)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rhapsido ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är remibrutinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg remibrutinib.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, mikrokristallin cellulosa, kopovidon, kroskarmellosnatrium, natriumstearylfumarat, natriumlaurilsulfat. Tablettdrageringen innehåller polyvinylalkohol, makrogol 4000, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rhapsido finns som 25 mg filmdragerade tabletter. Tabletterna är ljusgula, runda och välvda. De är märkta med ”LV” på ena sidan och med företagets logotyp på den andra sidan. Tabletten är cirka 7 mm i diameter.

Rhapsido är förpackat i blisterkartor i förpackningar om 30, 60 eller 180 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.