

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg tolebrutinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 140 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Orange, dråbeformede tabletter med en længde på 12,7 mm, præget med ”60” på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cenrifki er indiceret til behandlingen af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) uden attacker i de seneste 2 år (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

Dosering

Den anbefalede dosis er 60 mg oralt én gang dagligt i forbindelse med et måltid. Leverfunktionen skal overvåges før og under behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosisjusteringer ved forhøjede aminotransferaser

Tabel 1 opsummerer anbefalingerne vedrørende dosisjustering og overvågning hos patienter, som udvikler forhøjede transaminaser under behandlingen (se pkt. 4.4).

Tabel 1: Justeringer af behandling og overvågning ved forhøjede transaminaser

Laboratorieabnormiteter	Justeringer af behandling
<ul style="list-style-type: none"> • ALAT[†] eller ASAT[†] > 3 gange og ≤ 5 gange ULN[†] med kliniske symptomer[‡] ELLER med samtidig total bilirubin > 2 gange ULN • ALAT eller ASAT > 5 gange ULN 	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandlingen. • Gentag laboratorieprøver hver 2.-3. dag indtil ALAT eller ASAT er nedadgående, og overvåg med ugentlige intervaller indtil ALAT eller ASAT er under 1,5 gange ULN. • Foretag en undersøgelse for at identificere sandsynlige årsager.
	<p>Hvis der identificeres en anden årsag end lægemiddelinduceret leverskade (<i>drug-induced liver damage, DILI</i>), kan genoptagelse af behandlingen overvejes, når ALAT eller ASAT er faldet til under 1,5 gange ULN. Hvis ALAT eller ASAT overstiger 3 gange ULN efter genoptagelse af behandlingen, skal behandlingen seponeres permanent.</p>
	<p>Hvis der ikke identificeres nogen anden årsag til DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingen skal seponeres permanent, hvis noget af følgende indtrådte som den initiale hændelse: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALAT eller ASAT over 8 gange ULN ○ ALAT eller ASAT over 5 gange ULN i mere end 2 uger ○ ALAT eller ASAT over 3 gange ULN og total bilirubin over 2 gange ULN • Hvis ovenstående kriterier ikke er opfyldt, fortsæt behandlingen som klinisk indiceret.

[†] ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre normalgrænse

[‡] Træthed, kvalme, opkastning, mavesmerter eller ømhed i maven, feber, udslæt, anoreksi, gulsot og/eller eosinofili

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes på det planlagte tidspunkt på dagen, skal dosen tages så hurtigt som muligt samme dag. Der må ikke tages en dobbeltdosis den næste dag som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på deskriptiv statistik over observerede farmakokinetiske koncentrationer er dosisjustering ikke påkrævet hos patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med mildt nedsat leverfunktion (*Child-Pugh* klasse A), selvom der skal udvises forsigtighed, når behandlingen påbegyndes hos sådanne patienter. Tolebrutinib er kontraindiceret hos patienter med moderat (*Child-Pugh* klasse B) til svært (*Child-Pugh* klasse C) nedsat leverfunktion og hos patienter med *baseline* serum ALAT eller ASAT over 1,5 gange ULN, alkalisk fosfatase over 2 gange ULN (medmindre det kan forklares som følge af en stabil kronisk leversygdom) eller total bilirubin over 1,5 gange ULN (medmindre det skyldes Gilbert syndrom eller ikke-leverrelateret sygdom) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med mildt eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger meget begrænsede data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Derfor bør patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kun behandles med tolebrutinib, hvis fordelene opvejer risikoen, og patienterne bør overvåges tæt for tegn på toksicitet. Der er ingen data for dialysekrævende patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Cenrifkis sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse. Cenrifki skal tages i forbindelse med et måltid, helst på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne skal synkes hele sammen med vand (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Patienter med *baseline* serum-ALAT eller -ASAT over 1,5 gange ULN, alkalisk fosfatase over 2 gange ULN (medmindre det kan forklares som følge af en stabil kronisk leversygdom) eller total bilirubin over 1,5 gange ULN (medmindre det skyldes Gilbert syndrom eller ikke-leverrelateret sygdom) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Patienter med svær immundefekt (f.eks. erhvervet immundefektsyndrom (AIDS)), knoglemarvssygdom eller svære, ukontrollerede aktive infektioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lægemiddelinduceret leverskade (DILI)

Der er blevet rapporteret klinisk signifikant DILI i kliniske studier, herunder akut leversvigt, der resulterede i transplantation og/eller død, hos patienter, der blev behandlet med Brutons tyrosinkinasehæmmere (BTK-hæmmere), herunder tolebrutinib (se pkt. 4.8). Patienter med eksisterende leversygdom og patienter, der tager andre levertoksiske lægemidler, naturlægemidler eller kosttilskud, kan have en øget risiko for udvikling af DILI, når de tager tolebrutinib. Samtidig brug af tolebrutinib med andre levertoksiske lægemidler, særligt i løbet af de første 12 ugers behandling, bør ske med forsigtighed, og alternative behandlingsmuligheder for disse lægemidler bør overvejes, hvis det er muligt. Brug af naturlægemidler eller kosttilskud, der er potentielt levertoksiske, bør undgås under behandlingen med tolebrutinib. Tolebrutinib er kontraindiceret hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages, for at begrænse risikoen for leverskade.

Behandling med tolebrutinib må ikke påbegyndes hos patienter med eksisterende akut eller kronisk leversygdom, eller patienter med *baseline* serum-ALAT eller -ASAT over 1,5 gange ULN, alkalisk fosfatase over 2 gange ULN (medmindre det kan forklares som følge af en stabil kronisk leversygdom) eller total bilirubin over 1,5 gange ULN (medmindre det skyldes Gilbert syndrom eller ikke-leverrelateret sygdom).

For at begrænse risikoen for signifikant eller irreversibel DILI, skal der udføres blodprøver for ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin inden behandling påbegyndes, herefter ugentligt de første 12 uger og månedligt fra 4. til 12. måned efter påbegyndelse af behandlingen. Mellem 12. og 24. måned skal der foretages overvågning hver 6. måned. Der kan herefter foretages regelmæssig overvågning, hvor det er berettiget. Ugentlig overvågning skal genoptages efter en behandlingsafbrydelse på grund af forhøjede transaminaser eller efter en behandlingspause på 1 år eller længere. Serum-transaminaser og bilirubin skal overvåges under behandlingen, særligt hos patienter der udvikler symptomer, der tyder på leverdysfunktion, såsom træthed, kvalme, opkastning, smerter eller ømhed i den højre øvre del af maven, feber, udslæt, anoreksi eller gulsot og/eller eosinofili. Yderligere overvågning bør overvejes, når Cenrifki gives sammen med andre potentielt levertoksiske lægemidler. Hvis der er mistanke om, at DILI er forårsaget af tolebrutinib, skal behandlingen seponeres. Hvis det er usandsynligt, at tolebrutinib har forårsaget DILI, fordi der

er fundet en anden sandsynlig årsag, kan det overvejes at genoptage behandlingen, når ALAT eller ASAT falder til under 1,5 gange ULN. Afbryd behandlingen midlertidigt eller seponer behandlingen permanent, hvis der ikke identificeres andre årsager til DILI (se pkt. 4.2).

Sundhedspersoner skal have kendskab til det uddannelsesmateriale, der er udarbejdet til håndtering af risikoen for DILI, herunder overvågning af leverfunktionen. Ordinerende læger skal udlevere ”Vejledning til patienten” til alle patienter/omsorgspersoner, og undervise dem i vigtigheden af at overholde planlagte laboratorieundersøgelser, tegn og symptomer på DILI og hvad de skal gøre, hvis de oplever tegn på DILI. Ordinerende læger skal også informere patienterne om, at patientkort er vedlagt i pakningen, og at patienterne altid skal have patientkortet med sig under behandlingen for at kunne vise det til alle sundhedspersoner, der er involveret i deres pleje.

Infektioner

Tolebrutinib kan forårsage, at patienterne bliver mere modtagelige over for infektioner. Patienter med aktive akutte eller kroniske infektioner, herunder opportunistiske infektioner, må ikke påbegynde behandlingen, før infektionen/infektionerne er forsvundet. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infektion, vurderes hurtigst muligt, og behandles korrekt. Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at afbryde behandlingen med tolebrutinib, og fordelene og risiciene skal revurderes, før behandlingen genoptages. Tolebrutinib er kontraindiceret hos patienter med svær immundefekt, knoglemarvssygdom eller svære, ukontrollerede aktive infektioner (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af immunsuppressiva

Sikkerheden ved brug af immunsuppressiva samtidig med tolebrutinib er ikke blevet undersøgt. Der er dog observeret højere infektionsrater, når tolebrutinib blev anvendt i kombination med immunsuppressiva, herunder kortikosteroider. Der bør udvises forsigtighed, når der anvendes andre immunsuppressiva samtidig med tolebrutinib. Data er inkonklusive i forhold til, om samtidig brug af steroider til symptomatisk behandling af attacker var forbundet med en øget infektionsrisiko (se pkt. 4.5).

Immunisering

Sikkerheden ved immunisering med levende svækkede eller levende vacciner efter behandling med tolebrutinib er ikke blevet undersøgt. Brug af levende svækkede eller levende vacciner kan imidlertid medføre en risiko for infektioner og skal derfor undgås. Hvis levende svækkede eller levende vacciner er nødvendige, bør de administreres mindst 2 måneder før påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib. På grund af dets virkningsmekanisme på B-cellefunktionen kan tolebrutinib påvirke immunresponsen på ikke-levende vacciner. Alle alderssvarende ikke-levende vacciner bør, om muligt, gives i overensstemmelse med gældende vaccinationsretningslinjer, før påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib (se pkt. 4.5).

Blødninger

Der er blevet rapporteret blødningshændelser hos patienter, som blev behandlet med tolebrutinib (se pkt. 4.8). De hyppigst rapporterede blødningshændelser var mukokutane symptomer, herunder petekkier, kontusioner, øget tendens til blå mærker og kraftige menstruationsblødninger. De fleste tilfælde var milde. Ingen af blødningshændelserne var forbundet med trombocytopeni. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på blødning, herunder petekkier, blå mærker og usædvanlig blødning. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med blødningsforstyrrelser, kendt forstyrrelse af trombocytfunktionen, trombocytaltal under 150.000/ μ l, eller ved brug af tolebrutinib samtidig med antikoagulantia, trombocyt hæmmere eller lægemidler, der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.5). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales hyppigere overvågning for tegn og symptomer på blødning. Ved planlægning af kirurgiske indgreb bør fordelene og risiciene ved afbrydelse af behandlingen med tolebrutinib i 3-7 dage før og efter indgrebet, under hensyntagen til typen af indgreb og blødningsrisikoen, afvejes. Afhængigt af sværhedsgraden af blødningen afbrydes eller seponeres tolebrutinib, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

Maligniteter

Der synes ikke at være en øget risiko for malignitet med tolebrutinib ifølge erfaring fra kliniske studier. Der er imidlertid blevet rapporteret sekundære primære maligniteter hos kræftpatienter, der er blevet behandlet med BTK-hæmmere, hvor den hyppigst forekomne type var non-melanom hudkræft.

Atrieflimren/-flagren

Der er blevet rapporteret atrieflimren/-flagren hos patienter, der er blevet behandlet med tolebrutinib. Patienter med hjertearytmier i anamnesen, især atrieflimmer/-flagren, og patienter med risikofaktorer for udvikling af atrieflimmer (såsom hjertesvigt eller hypertension), kan være i øget risiko. Tegn og symptomer på atrieflimren/-flagren, herunder palpitationer, svimmelhed, åndenød eller ubehag i brystet, skal overvåges og behandles efter behov.

Selvmodstanker og -adfærd

Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem behandling med tolebrutinib og øget risiko for selvmordstanker og -adfærd, der er dog blevet rapporteret om tilfælde af selvmordstanker og -adfærd hos patienter, der får tolebrutinib. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om at være opmærksomme på usædvanlige ændringer i humør eller adfærd, eller forekomst af selvmordstanker, selvmordsadfærd eller tanker om selvskaade, og straks rapportere sådanne symptomer til en sundhedsperson.

Interaktioner med moderate eller stærke CYP2C8-hæmmere

Brug af lægemidler, der hæmmer aktiviteten af CYP2C8, forventes at resultere i øget niveau af tolebrutinib og nedsat niveau af den aktive metabolit M2. Af forsigtighedshensyn bør samtidig administration af moderate eller stærke CYP2C8-hæmmere med tolebrutinib undgås (se pkt. 4.5).

Interaktioner med moderate eller stærke CYP3A/2C8-induktorer

Samtidig brug af tolebrutinib med moderate eller stærke CYP3A/2C8-induktorer bør undgås. Hvis en moderat eller stærk CYP3A/2C8-induktor skal anvendes kortvarigt (< 2 uger), kan behandlingen med tolebrutinib fortsættes. Tolebrutinibs virkning kan være nedsat i denne periode (se pkt. 4.5).

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Lactose

Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tolebrutinib metaboliseres hovedsageligt af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4. Den aktive metabolit M2 dannes ud fra tolebrutinib udelukkende via CYP2C8 og metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4/5 og i mindre grad af CYP2D6.

Stærke eller moderate CYP2C8-hæmmere

Samtidig administration af en stærk CYP2C8-hæmmer (gemfibrozil 600 mg to gange dagligt) øgede tolebrutinibs AUC og C_{max} med henholdsvis 8,4 gange og 5,4 gange, mens M2's AUC og C_{max} blev nedsat med henholdsvis 25 gange og 50 gange, sammenlignet med administration af tolebrutinib alene, efter fødeindtag. Den kliniske relevans af denne interaktion kendes ikke. Af forsigtighedshensyn bør samtidig administration af stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller moderate CYP2C8-hæmmere (f.eks. deferasirox, letermovir, selpercatinib) med tolebrutinib

undgås (se pkt. 4.4). I tilfælde af kendt CYP2C8 *poor metaboliser*-status hos en patient, skal der udvises forsigtighed på grund af potentielle ændringer i eksponeringen for tolebrutinib og M2.

Stærke eller moderate CYP3A/2C8-induktorer

Samtidig administration af stærke CYP3A/2C8-induktorer (rifampicin 600 mg én gang dagligt) nedsatte både tolebrutinibs AUC og C_{\max} med 6,2 gange, mens M2's AUC og C_{\max} blev nedsat med henholdsvis 2,4 gange og 1,9 gange hos raske studiedeltagere. Den moderate CYP3A/2C8-induktor efavirenz kan også nedsætte eksponeringen for tolebrutinib og M2-metabolitten. Samtidig administration af tolebrutinib med stærke CYP3A/2C8-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*)) eller moderate CYP3A/2C8-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, nafcillin) bør undgås. Hvis en moderat eller stærk CYP3A/2C8-induktor skal anvendes kortvarigt (< 2 uger), kan behandlingen med tolebrutinib fortsættes (se pkt. 4.4).

Immunsuppressiva

Der bør udvises forsigtighed, når der anvendes andre immunsuppressiva (f.eks. kortikosteroider til kronisk brug, ikke-biologiske og biologiske sygdomsmodificerende antireumatika [DMARD'er], mycophenolatmofetil, cyclophosphamid, azathioprin) samtidig med tolebrutinib (se pkt. 4.4).

Immunisering

Sikkerheden ved immunisering med levende svækkede eller levende vacciner (f.eks. varicella zoster-vaccine, oral poliovaccine, nasal influenzavaccine) efter behandling med tolebrutinib er ikke blevet undersøgt og skal derfor undgås på grund af den potentielle risiko for infektioner. Virkningen af ikke-levende vacciner kan reduceres under behandling med tolebrutinib (se pkt. 4.4).

Trombocythæmmere og antikoagulantia

Der bør udvises forsigtighed, når tolebrutinib anvendes samtidig med antikoagulantia (f.eks. warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) eller trombocythæmmere (f.eks. clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) på grund af risikoen for blødninger. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales hyppigere overvågning for tegn og symptomer på blødning (se pkt. 4.4).

Transportersubstrater

Tolebrutinib har vist potentiale til at hæmme P-gp-, BCRP- og OATP1B1- OATP1B3-, OCT1-, OCT2- og MATE1-transportere *in vitro*. Der er en mulig risiko for lægemiddelinteraktioner, derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af tolebrutinib med P-gp-, BCRP- og OATP1B1- OATP1B3-, OCT1-, OCT2- eller MATE1-følsomme substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, cyclosporin, tacrolimus).

Stærke CYP3A-hæmmere

Der blev ikke observeret kliniske signifikante forskelle i tolebrutinibs farmakokinetik, når det blev administreret samtidig med en stærk CYP3A-hæmmer (itraconazol 200 mg dagligt). Samtidig administration af tolebrutinib 60 mg efter fødeindtag med itraconazol (200 mg én gang dagligt i 4 dage) øgede tolebrutinibs AUC og C_{\max} med 1,88 gange og M2's AUC og C_{\max} med 1,78 gange. Dosisjustering af tolebrutinib er ikke påkrævet ved samtidig administration med stærke CYP3A-hæmmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede tilgængelige data fra anvendelse af tolebrutinib til gravide kvinder. Tolebrutinib og/eller dets metabolitter passerer placenta hos kaniner. Dyrestudier med tolebrutinib indikerer ikke

reproduktionstoksicitet. Der foreligger imidlertid utilstrækkelige oplysninger vedrørende den aktive metabolit M2's effekt på embryoføtal udvikling, derfor kan en risiko for det ufødte barn ikke udelukkes (se pkt. 5.3). Cenrifki bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontrception.

Amning

Der er utilstrækkelig information om udskillelsen af tolebrutinib eller dets metabolitter i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Cenrifki skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Virkningerne af Cenrifki på fertiliteten hos mennesker er ukendt. Dyrestudier med tolebrutinib og dets metabolit M2 viste ingen uønskede virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er COVID-19 (25,5 %) og infektioner i de øvre luftveje (16,9 %) (se pkt. 4.4). Den hyppigste alvorlige bivirkning er COVID-19-pneumoni (1,1 %).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret med tolebrutinib fra kliniske studier er angivet i tabel 2. Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategorier. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	COVID-19 ¹ Infektioner i de øvre luftveje ¹	Influenza Infektioner i de nedre luftveje og lungerne ¹
Vaskulære sygdomme		Øget tendens til blå mærker ² Petekkier Kontusion
Mave-tarm-kanalen		Mavesmerter ¹
Det reproduktive system og mammae		Kraftig menstruationsblødning ²
Undersøgelser		Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) ³

¹ Omfatter flere foretrukne termer.

² Puljede data fra kliniske studier EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II).

³ ALAT over 3 gange ULN.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lægemedelinduceret leverskade (DILI)

I det pivotale studie EFC16645 (HERCULES) blev der observeret forhøjet ALAT over 3 gange den øvre normalgrænse (ULN) hos 4,0% af patienterne, der blev behandlet med tolebrutinib, og hos 1,6 % af patienterne, der fik placebo. Blandt de 754 patienter, der blev behandlet med tolebrutinib, oplevede 0,5 % forhøjet ALAT over 20 gange ULN, og 0,3 % havde forhøjet ALAT, der var over 3 gange ULN med samtidig forhøjet bilirubin over 2 gange ULN. Alle tilfælde var uden andre mulige årsager til DILI, og alle tilfælde opstod inden for tre måneder efter påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib. Hos størstedelen af patienterne normaliseredes leverenzymene spontant uden følgevirkninger efter permanent seponering af behandlingen med tolebrutinib. Én patient udviklede leversvigt, der krævede levertransplantation, og patienten døde efterfølgende som følge af komplikationer efter transplantationen (se pkt. 4.4).

Infektioner

I det pivotale studie EFC16645 (HERCULES) oplevede 54,4 % af patienterne, der fik tolebrutinib, infektioner, hvoraf 5,2 % rapporterede om svære (grad 3 eller højere) infektioner, sammenlignet med dem, der blev behandlet med placebo (2,9 %). De mest almindelige infektionsrelaterede bivirkninger var COVID-19 (25,5 %) og infektioner i de øvre luftveje (16,9 %). Hos størstedelen af disse patienter forsvandt symptomerne uden permanent seponering af tolebrutinib. Der forekom imidlertid ét dødeligt tilfælde af pneumoni (bakteriel) hos en patient med funktionsnedsættelse, hvor behandling var forsinket, som fik behandling med tolebrutinib 60 mg i 1,8 år (se pkt. 4.4).

Petekkier, øget tendens til blå mærker, kraftig menstruationsblødning, kontusioner

I det pivotale studie EFC16645 (HERCULES) oplevede 2,7 % af patienterne, der blev behandlet med tolebrutinib, petekkier, sammenlignet med 0,3 % af patienterne, der blev behandlet med placebo, og 3,9 % af patienterne, der blev behandlet med tolebrutinib, oplevede kontusioner, sammenlignet med 1,1 % af patienterne, der blev behandlet med placebo. På tværs af de kliniske studier EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II) udviste 1,5 % af patienterne, der blev behandlet med tolebrutinib, en øget tendens til blå mærker, sammenlignet med 0 % af patienterne, der blev behandlet med placebo, og 0,3 % af patienterne, der blev behandlet med teriflunomid. Derudover oplevede 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med tolebrutinib, kraftig menstruationsblødning, sammenlignet med 0,3 % af patienterne, der blev behandlet med placebo, og 1 % af patienterne, der blev behandlet med teriflunomid. 1 % af patienterne med kraftig menstruationsblødning udviklede også mild til moderat anæmi. Hverken petekkier, blå mærker, kraftig menstruationsblødning eller kontusioner var forbundet med trombocytopeni i kliniske studier. De fleste tilfælde var milde. Patienter i behandling med antikoagulantia eller trombocyt hæmmere samt patienter med en anamnese med signifikant blødning inden for 6 måneder før screening, blødningsforstyrrelser, kendt trombocyt-dysfunktion, trombocyt tal under 150.000/µl eller større kirurgiske indgreb inden for 4 uge før screening, blev ekskluderet fra studierne (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Cenrifki 240 mg dagligt i op til 14 dage blev tolereret godt af raske voksne studiedeltagere. Tegn og symptomer på overdosering er ikke klarlagt, og der findes ingen specifik behandling af overdosering. Patienter, der oplever overdosering, bør overvåges tæt, og de skal have passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressiva, selektive immunosuppressiva,
ATC-kode: L04AA62

Virkningsmekanisme

Tolebrutinib er primært en hæmmer af Brutons tyrosinkinase (BTK). Selvom den præcise mekanisme, hvormed tolebrutinib udøver sin terapeutiske effekt ved MS, ikke er fuldt forstået, er der evidens for, at det hæmmer aktivering af B-celler, makrofager og mikroglia i periferien og i det centrale nervesystem (CNS).

Farmakodynamisk virkning

Median BTK-mætning ved *steady state* i perifere mononukleære blodceller blev fastholdt på over 90 % i løbet af 24 timer hos raske studiedeltagere, der fik tolebrutinib 60 mg/dag sammen med et måltid.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten af tolebrutinib og den aktive metabolit M2 på QTc-intervallet blev evalueret ved brug af koncentration-QTc effektmodellering af data frembragt under et fase 1-studie med høj kvalitets EKG-optagelse. Der var ingen effekt på QTc-intervallet eller andre EKG-parametre ved enkeltdoser på op til 300 mg tolebrutinib.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen af tolebrutinib ved SPMS blev evalueret hos voksne patienter i et randomiseret, dobbeltblindet, 2-armet, placebokontrolleret, hændelsesdrevet, pivotalt multicenterstudie med parallelle grupper (studie EFC16645 (HERCULES)), med en variabel behandlingsvarighed i intervallet ca. 24 til 48 måneder.

I alt blev 1.131 patienter randomiseret 2:1 til at få enten tolebrutinib 60 mg dagligt (n = 754) eller et tilsvarende placebo dagligt (n = 377). Alle patienter (fra 18 til og med 60 år) havde en tidligere diagnose med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS), en nuværende diagnose med SPMS, dokumenteret bevis for progression af funktionsnedsættelse observeret i løbet af de 12 måneder op til screening, en *baseline* EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) på 3 til 6,5 samt fravær af kliniske attacker i mindst 24 måneder. Ingen blev ekskluderet på baggrund af MR-aktiviteter ved *baseline*. Patienter med ALAT, ASAT, total bilirubin over 1,5 gange ULN (medmindre det skyldes Gilbert syndrom eller ikke-leverrelateret sygdom) eller alkalisk fosfatase over 2 gange ULN blev ekskluderet. Der blev udført neurologiske evalueringer hver 12. uge samt ved mistanke om et attack. MR-skanning af hjernen blev udført ved *baseline* og ved måned 6, 12, 18, 24, 36, og derefter årligt indtil studiets afslutning.

Demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Ved *baseline* var patienternes gennemsnitsalder 48,9 år, 61,5 % var kvinder. Mediantid siden RRMS symptomdebut var 16,2 år og den gennemsnitlige EDSS-score var 5,5. Ved *baseline* havde 12,7 % af patienterne én eller flere T1 Gd-forstærkede læsioner.

Det primære endepunkt var tid til debut af 6-måneders bekræftet progression af funktionsnedsættelse (*confirmed disability progression*, CDP). Progression af funktionsnedsættelse blev defineret som en stigning på 1,0 point eller mere fra *baseline* i EDSS-score, når EDSS-score ved *baseline* var 5,0 eller mindre, eller med 0,5 point eller mere, når EDSS-score ved *baseline* var mere end 5,0. Progression af funktionsnedsættelse blev anset som bekræftet, når stigningen i EDSS-score blev fastlagt ved et regelmæssigt planlagt besøg mindst 6 måneder efter den første dokumenterede neurologiske forværring, hvor både debut- og bekræftelsesvurderinger af EDSS ikke var ledsaget af attacker i de

foregående 90 dage. Yderligere effektmål inkluderede nye eller forstørrede T2-hyperintense læsioner, forsinkelse af progression af funktionsnedsættelse bekræftet efter 3 måneder, bekræftet forbedring af funktionsnedsættelse (CDI) efter 6 måneder samt en stigning på 20 % i ganghastighed målt ved T25-FW-testen (*timed 25-foot walk test*) og i 9-hole-peg-testen (9-HPT) bekræftet i mindst 3 måneder.

Baseret på en tid-til-hændelse-analyse var risikoen for en 6-måneders CDP signifikant reduceret med 31 % hos patienter, der blev behandlet med tolebrutinib, sammenlignet med placebo (se figur 1). Tolebrutinib reducerede også risikoen signifikant for 3-måneders CDP med 24 %. Analyse af MR-skanninger viste, at patienter behandlet med tolebrutinib havde en signifikant reduktion på 38 % i det justerede antal nye og/eller forstærkede T2-hyperintense læsioner pr. år sammenlignet med patienter behandlet med placebo. Samlet set opnåede resultaterne af det sekundære endepunkt ”tid til debut af vedvarende 20 % stigning i 9-HPT” ikke statistisk signifikans; ”tid til debut af vedvarende 20 % stigning i T25-FW i mindst 3 måneder” og ”6-måneders CDI” nåede ikke formel statistisk signifikans i en forudspecificeret hierarkisk testrækkefølge.

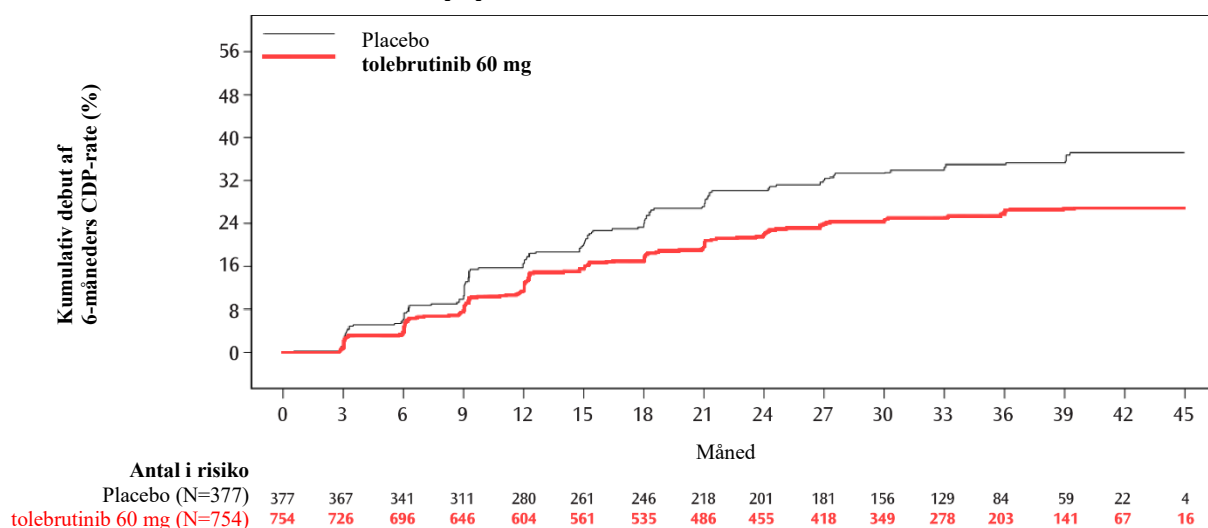
Flere detaljerede virkningsresultater er vist i tabel 3 og Kaplan-Meier-kurver for 6-måneders CDP er anført i figur 1.

Tabel 3 – Kliniske og MR-endepunkter hos voksne patienter med SPMS i studiet EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg dagligt N = 754	Placebo N = 377
Kliniske effektmål		
6-måneders CDP, andel af patienter	22,6 %	30,7 %
<i>Hazard ratio (95 % KI)</i>	0,69 (0,55; 0,88)*	
3-måneders CDP, andel af patienter	27,6 %	34,2 %
<i>Hazard ratio (95 % KI)</i>	0,76 (0,61; 0,94)*	
Opretholdt 20 % stigning i 9-HPT i mindst 3 måneder, andel af patienter	19,0 %	19,6 %
<i>Hazard ratio (95 % KI)</i>	0,97 (0,74; 1,29)	
Opretholdt 20 % stigning i T25-FW i mindst 3 måneder, andel af patienter	41,1 %	49,6 %
<i>Hazard ratio (95 % KI)</i>	0,77 (0,64; 0,92)	
6-måneders CDI, andel af patienter	8,6 %	4,5 %
<i>Hazard ratio (95 % KI)</i>	1,88 (1,10; 3,21)	
MR-endepunkt		
Nye og/eller forstørrede T2-hyperintense læsioner pr. år	1,8	2,9
<i>Relativ risiko (95 % KI)</i>	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Multiplicitetskontrolleret, statistisk signifikant

Figur 1: Studie EFC16645 (HERCULES) – Kaplan-Meier-plot af kumulativ incidensrate af debut af 6-måneders CDP – ITT-population



Tolebrutinib demonstrerede en samlet fordel i forhold til tid til debut af 6-måneders CDP hos patienter med eller uden *baseline* T1 Gd-forstærkede læsioner på trods af numeriske forskelle i de opnåede behandlingseffekter. Tolebrutinib udviste numerisk større behandlingseffekt med hensyn til debut af 6-måneders CDP i undergruppen af patienter med *baseline* T1 Gd-forstærkede læsioner (dvs. aktiv SPMS) (N = 142) (risikoreduktion 65 %, HR 0,35 [95 % KI 0,18; 0,66]) sammenlignet med patienter uden *baseline* T1 Gd-forstærkede læsioner (dvs. ikke-aktiv SPMS) (N=989) (risikoreduktion 22 %, HR 0,78 [95 % KI 0,60; 1,01]).

Studierne EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II) var randomiserede, dobbeltblindede, dobbelt-dummy, aktivt-kontrollerede studier med teriflunomid for patienter med attackvis multipel sklerose. Omkring 99 % af de inkluderede patienter var diagnosticeret med RRMS og omkring 1 % var diagnosticeret med SPMS. Begge studier nåede ikke deres primære mål, som var at vise en signifikant forbedring i årlig attackrate (*annualised relapse rates*, ARR) sammenlignet med teriflunomid. En præspecificeret analyse af kombinerede data fra begge studier viste en relativ risikoreduktion på 29 % i 6-måneders bekræftet forværring af funktionsnedsættelse (*confirmed disability worsening*, CDW) for tolebrutinib sammenlignet med teriflunomid (*hazard ratio* 0,71 [95 % KI 0,53 ; 0,95]), hvor 77,9 % af 6-måneders CDW repræsenterede progression uafhængig af attackaktivitet (PIRA, *Progression Independent of Relapse Activity*) defineret ved fravær af adjudikerede attackker inden for 90 dage før eller efter debut af forværring af funktionsnedsættelse.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultater af studier med tolebrutinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tolebrutinibs farmakokinetik blev undersøgt hos raske studiedeltagere og patienter med MS. Tolebrutinibs gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og AUC-værdier steg mere end dosisproportionalt for doser mellem 5 og 60 mg, men tæt på dosisproportionalt for doser mellem 60 og 300 mg. Ved den anbefalede dosis på 60 mg dagligt sammen med et måltid var gennemsnitlig *steady state* (% variationskoefficient [CV]) og maksimal plasmakoncentration (C_{max}) for tolebrutinib henholdsvis 29,6 (60 %) ng•t/ml og 9,94 (62 %) ng/ml, og for M2-metabolitten var disse henholdsvis 84,6 (62 %) ng•t/ml og 27,5 (59 %) ng/ml. M2-metabolitten cirkulerer med en eksponering, der er 2,4 til 6,5 gange højere end moderstoffet, og udviser en tilsvarende kovalent bindingsstyrke på nanomolært niveau til BTK som tolebrutinib.

Absorption

Den absolutte orale biotilgængelighed af tolebrutinib efter en enkelt oral dosis på 60 mg sammen med et måltid var 10,3 %, hvilket svarer til en fordobling i forhold til fastende tilstand. Administration af en enkelt oral dosis på 60 mg efter fødeindtag førte til en stigning i eksponeringen for tolebrutinib på 1,77 gange og ingen stigning i eksponeringen for M2-metabolitten. Mediantiden til opnåelse af tolebrutinibs og M2's C_{\max} var omkring 1,3 timer i alle undersøgte populationer.

Fordeling

Distributionsvolumenet for tolebrutinib ved *steady state* var ca. 255 l. Den ubundne fraktion af tolebrutinib og M2 *in vitro* lå henholdsvis i intervallet fra 11,1 til 12,5 % og fra 8,65 til 38 %. Hos raske studiedeltagere blev tolebrutinib og M2-metabolitten påvist i cerebrospinalvæsken (*cerebrospinal fluid*, CSF), med et gennemsnitligt CSF-til-plasma-forhold på op til henholdsvis 1,16 og 0,45.

Metabolisme

Tolebrutinib metaboliseres hovedsageligt af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4. M2-metabolitten dannes ud fra tolebrutinib udelukkende via CYP2C8, og metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4/5 og i mindre grad af CYP2D6. M2 cirkulerer med en eksponering, der er 2,4 til 6,5 gange højere end moderstoffet, og udviser en tilsvarende kovalent bindingsstyrke på nanomolært niveau til BTK som tolebrutinib.

Elimination

Efter enkeltdoser på op til 300 mg og gentagne doser på op til 240 mg var tolebrutinibs og M2's terminale halveringstid ens (4,4 til 7,8 timer) og varierede ikke med dosis efter enkeltdosis og gentagen daglig administration. Der blev ikke påvist målbar akkumulering efter gentagen administration.

Udskillelse

Efter en enkeltdosis radioaktivt mærket tolebrutinib på 60 mg hos raske studiedeltagere blev over 90 % af dosis udskilt inden for 216 timer, størstedelen af radioaktiviteten (85 %) inden for 72 timer. 78 % af dosis blev genfundet i fæces og 14 % af dosis blev genfundet i urinen. Uomdannet tolebrutinib udgjorde 3,8 % af den radioaktivt mærkede dosis udskilt i fæces og blev ikke påvist i urin.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Køn, legemsvægt, etnicitet og ældre

Baseret på deskriptiv statistik over observerede farmakokinetiske koncentrationer hos patienter havde køn, alder (i intervallet 18 til 76 år), legemsvægt (i intervallet 37 til 143 kg) og etnicitet ingen væsentligt effekt på tolebrutinibs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Efter en enkelt oral dosis på 60 mg tolebrutinib efter fødeindtag hos ikke-dialysekrævende studiedeltagere med svært nedsat nyrefunktion (GFR mindre end 30 ml/min) var total og ubundet C_{\max} og AUC for tolebrutinib hos deltagerne lidt højere ($\leq 1,6$ gange) sammenlignet med studiedeltagere med normal nyrefunktion. Total og ubundet C_{\max} for M2 var ens, mens AUC var lidt højere ($\leq 1,2$ gange). Der foreligger meget begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Tolebrutinib er ikke blevet undersøgt hos dialysekrævende patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt oral dosis på 60 mg tolebrutinib efter fødeindtag hos studiedeltagere med mildt nedsat leverfunktion var total og ubundet AUC for tolebrutinib og M2 ens (mellem 0,87 gange og 1,26 gange). Der blev ikke udført formelle studier for at undersøge effekten af moderat eller svært

nedsat leverfunktion på tolebrutinibs farmakokinetik. Tolebrutinib er kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og hos patienter med *baseline* serum-ALAT eller -ASAT over 1,5 gange ULN, alkalisk fosfatase over 2 gange ULN (medmindre det kan forklares som følge af en stabil kronisk leversygdom) eller total bilirubin over 1,5 gange ULN (medmindre det skyldes Gilbert syndrom eller ikke-leverrelateret sygdom) (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Der blev observeret dosisbegrænsende toksicitet i 6-måneders toksicitetsstudiet med oral tolebrutinib hos rotter, hvilket omfattede effekter på immunsystemet (nedsat antigenrespons og øget modtagelighed for rektale parasitter), blødning i flere væv og organer (herunder intraokulær blødning) og hudlæsioner. Mikroskopiske fund i pancreas (fibrose, kronisk inflammation og blødninger) korrelerede med artsspecifik toksicitet i pancreas forårsaget af BTK-hæmmere hos rotter. Generelt blev der observeret toksiciteter ved den laveste administrerede dosis, svarende til 23 og 29 gange *steady state* AUC ved den maksimalt anbefalede humane dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) hos han- og hunrotter.

I et dedikeret 6-måneders toksicitetsstudie med oral administration af M2-metabolitten til rotter blev der observeret toksiciteter tilsvarende dem, der blev observeret med tolebrutinib ved den laveste administrerede dosis, svarende til 6 og 12 gange M2's *steady state* AUC ved MRHD for tolebrutinib hos han- og hunrotter.

I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med tolebrutinib hos rotter forekom der blødning, hudlæsioner, påvirkninger af immunsystemet og fund i pancreas ved den laveste dosis svarende til 1,2 til 4,4 gange *steady state* AUC ved MRHD hos han- og hunrotter. Der forekom øget dødelighed hos hanrotter ved eksponeringer, der var 10 gange *steady state* AUC ved MRHD, især på grund af tidlig aflivning som følge af svær intraokulær blødning. Samlet set tyder disse fund på, at længerevarende behandling med tolebrutinib sænker eksponeringsmargin for toksicitet til det klinisk relevante område.

I det 9-måneders lange toksicitetsstudie med tolebrutinib hos hunde blev der set en øget blødningstendens uden klinisk betydning i flere organer fra 15 gange *steady state* AUC ved MRHD.

Genotoksicitet og karcinogent potentiale

Det blev ikke observeret genotoksisk potentiale for tolebrutinib og M2-metabolitten baseret på konventionelle studier *in vitro* og *in vivo*.

Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke observeret effekter af tolebrutinib på reproduktion, embryoføtal og præ-/postnatal udvikling hos rotter og kaniner ved eksponeringsniveauer, der oversteg eksponeringen hos mennesker betydeligt (> 100 gange *steady state* AUC ved MRHD).

Der blev dog set dosisafhængig ufuldstændig ossifikation af hyoidbenet ved klinisk relevant eksponering for M2-metabolitten i embryo-føtal udviklingsstudiet af tolebrutinib i kaniner (< 1,3 gange *steady-state* AUC for M2 ved MRHD for tolebrutinib). Relevans for mennesker er ukendt.

Der blev ikke set biologisk betydningsfulde effekter af M2-metabolitten efter direkte oral administration i fertilitetsstudier eller studier af præ- eller postnatal udvikling hos rotter ved klinisk relevante eksponeringer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Crospovidon type A
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose
Titandioxid
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Macrogol - polyethylenglycol (400)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyamid/aluminium/polyvinylchlorid - aluminiumblister indsat i etuier (7 eller 28 filmovertrukne tabletter) og pakket i æsker indeholdende 7, 28 og 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2011/001
EU/1/25/2011/002
EU/1/25/2011/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

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

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

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

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22
Scoppito
67019
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Cenrifki i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den kompetente nationale myndighed.

Uddannelsesprogrammet har til formål at mindske risikoen for lægemiddelinduceret leverskade (DILI).

I hver medlemsstat, hvor Cenrifki markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, der forventes at ordinere, udlevere eller anvende Cenrifki, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner
- Uddannelsesmateriale til patienter

1. Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner:

- Produktresumé.
- Vejledning til den ordinerende læge.

1.1. Vejledning til den ordinerende læge:

Vejledning til den ordinerende læge indeholder følgende vigtige elementer:

- Liste over kontraindikationer.
- Relevante oplysninger om risikoen for DILI samt overvågning og håndtering heraf:
 - Baggrund:
 - o Der er rapporteret tilfælde af klinisk signifikant DILI i fase 3-studier med tolebrutinib, herunder hos én patient der udviklede leversvigt, der medførte transplantation, og som efterfølgende døde som følge af komplikationer efter transplantationen.
 - o Forekomsten af tilfælde med forhøjet serum-alaninaminotransferase (ALAT) i kliniske studier er i overensstemmelse med oplysninger i produktresuméet.
 - o Alle tilfælde med forhøjet ALAT > 20 gange den øvre normalgrænse (ULN) eller forhøjet ALAT > 3 gange ULN med samtidig forhøjet bilirubin > 2 gange ULN forekom inden for 12 uger efter påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib.
 - o Begrundelse for ugentlig overvågning i løbet af de første 12 uger.
 - Påbegyndelse af behandling:
 - o Bestem serum-transaminase- og total bilirubinniveauet inden påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib, ugentligt de første 12 uger, månedligt fra 4. til 12. måned, herefter hver 6. måned mellem 12. og 24. måned.
 - ~ Overvej yderligere overvågning, når tolebrutinib gives sammen med potentielt levertoksiske lægemidler.
 - Under behandling:
 - o Følg de foreskrevne instruktioner (herunder justeringer i behandlingen) til håndtering af forhøjede transaminaser og symptomer, der tyder på leverdysfunktion.
 - o Undgå brug af naturlægemidler eller kosttilskud med potentiel levertoksicitet.
- Vigtige oplysninger, som patienten skal informeres om:
 - Udlever ”Vejledning til patienten” til patienten og informér patienten om, at der er vedlagt et patientkort i pakningen, og at patienten altid skal have patientkortet på sig under behandlingen.
 - Undervis patienten om vigtigheden af at få fortaget serum-transaminase- og totalbilirubinprøver inden påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib, herefter ugentligt de første 12 uger, månedligt fra 4. til 12. måned, herefter hver 6. måned mellem 12. og 24. måned.
 - Undervis patienten om tegn og symptomer på DILI.
 - Undervis patienten om vigtigheden af at underrette den ordinerende læge i tilfælde af forhøjede leverenzzymer.
 - Undervis patienten om vigtigheden af at underrette den ordinerende læge i tilfælde af tegn på DILI.
 - Undervis patienten om omgående at informere den ordinerende læge i tilfælde af, at en leverfunktionsprøve glemmes.
 - Undervis patienten om at undgå brug af naturlægemidler eller kosttilskud med potentiel levertoksicitet under behandlingen.

2. Uddannelsesmateriale til patienter

- Indlægsseddel
- Vejledning til patienten
- Patientkort

2.1. Vejledning til patienten:

Vejledning til patienten indeholder følgende vigtige elementer:

- En anbefaling om at læse indlægssedlen og ”Vejledning til patienten” inden behandlingen påbegyndes.
- En beskrivelse af risikoen for DILI.
- En beskrivelse af tegn og symptomer på DILI.
- En beskrivelse af den bedste fremgangsmåde, hvis der opstår tegn og symptomer på DILI.
- Vigtigheden af og behovet for at få foretaget prøver af serum-transaminase og total bilirubin inden påbegyndelse af behandlingen med tolebrutinib, herefter ugentligt de første 12 uger, månedligt fra 4. til 12. måned, herefter hver 6. måned mellem 12. og 24. måned.
- Underrette den ordinerende læge omgående, hvis en leverfunktionsprøve glemmes.

2.2. Patientkort:

Patientkortet (vedlagt i hver pakning sammen med indlægssedlen) er i overensstemmelse med produktinformationen og indeholder følgende vigtige elementer:

- Påmind patienten om, at tolebrutinib kan forårsage alvorlige leverproblemer og kræver streng overholdelse af regelmæssig leverfunktionsmonitorering.
- Symptomer kan omfatte træthed, kvalme, opkastning, mavesmerter, feber, udslæt eller kløe i huden, appetitløshed eller manglende interesse for mad, mørk urin eller gulfarvning af hud eller øjne.
- Søg omgående lægehjælp eller råd, hvis symptomer på leverproblemer opstår.
- Inkluder kontaktoplysninger på den ordinerende læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmovertrukne tabletter
tolebrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg tolebrutinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2011/001 (7 filmovertrukne tabletter)
EU/1/25/2011/002 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/25/2011/003 (98 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cenrifki 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmovertrukne tabletter
tolebrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 60 mg tolebrutinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

7 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

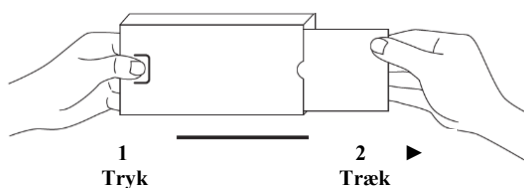
Læs indlægssedlen inden brug.

Åbningsvejledning:

Tryk ned på 1 og træk samtidig i 2.

Tryk og hold her

Træk blisterkortet ud



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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2011/001 (7 filmovertrukne tabletter)
EU/1/25/2011/002 (28 filmovertrukne tabletter)
EU/1/25/2011/003 (98 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cenrifki 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmovertrukne tabletter
tolebrutinib

Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kalenderdage

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER ALUMINIUMSFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmovertrukne tabletter
tolebrutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Patientkort

Forside af kortet

Patientkort - Cenrifki (tolebrutinib)

Dette kort indeholder vigtige oplysninger om tolebrutinib. **Hav det altid med dig.**
Læs indlægssedlen og patientvejledningen grundigt, inden du begynder behandlingen.

Dette lægemiddel kan forårsage alvorlige leverproblemer. Det er nødvendigt, at lægen undersøger, om din lever fungerer, som den skal. Du skal have taget følgende blodprøver:

- **Inden behandlingen påbegyndes**
- **Hver 7. dag** i de første 12 uger
- **Månedligt** fra 4. til 12. måned
- **Hver 6. måned** mellem 12. og 24. måned.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger om sikkerheden.

Bagside af kortet

Tegn og symptomer på leverproblemer:

Fortæl det omgående til lægen, hvis du har symptomer såsom træthed, kvalme, opkastning, mavesmerter, feber, udslæt eller kløe på huden, appetitløshed eller manglende lyst til mad, mørkfarvet urin eller gulfarvning af hud eller øjne.

Andre lægemidler, herunder naturlægemidler og kosttilskud:

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder især lægemidler, der kan påvirke leveren, herunder naturlægemidler og kosttilskud. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen.

Ordinerende læges navn:

Ordinerende læges telefonnummer:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Cenrifki 60 mg filmovertrukne tabletter tolebrutinib

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Cenrifki indeholder det aktive stof tolebrutinib. Det er en proteinkinasehæmmer, hvilket er en type af stof, der regulerer immunsystemet.

Cenrifki anvendes til behandling af voksne med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), der ikke har haft angreb de seneste 2 år.

Multipel sklerose (MS) påvirker centralnervesystemet, især nervecellerne i hjernen og rygmargen. Ved MS fungerer immunsystemet (kroppens forsvarssystem) ikke, som det skal, og angriber et beskyttende lag (der kaldes for myelinskeden) omkring nervecellerne. Dette medfører inflammation (betændelseslignende tilstand), hvilket forhindrer nervecellerne i at fungere normalt. Sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) er beskrevet som et stadie af sygdommen, der efterfølger en indledende periode med angrebvis multipel sklerose, og er kendetegnet ved en gradvis, vedvarende forværring af neurologiske funktioner og tiltagende funktionsnedsættelse.

Selvom det aktive stof, tolebrutinib, i Cenrifki virker på en måde, der ikke er fuldt klarlagt, antages det at rette sig mod specifikke immunceller i centralnervesystemet, der kaldes B-celler og mikroglia. Dette forventes at dæmpe aktiveringen af immunsystemet og forhindre inflammation (betændelseslignende tilstand) forårsaget af MS, hvilket bremser udviklingen af sygdommen.

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

Tag ikke Cenrifki

- hvis du er allergisk over for tolebrutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cenrifki (angivet i punkt 6).
- hvis du har moderate til svære leverproblemer.

- hvis dit immunsystem er meget svækket (f.eks. hvis du har erhvervet immundefektsyndrom (AIDS), knoglemarvssygdom eller svære infektioner, der ikke er under kontrol).

Hvis du er i tvivl, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Cenrifki:

- hvis du lider af en leversygdom.
- hvis du tager eller planlægger at tage andre lægemidler, der kan påvirke din lever, især i løbet af de første 12 uger af behandlingen med Cenrifki. Det kan være nødvendigt for lægen at overveje andre behandlingsmuligheder i stedet for disse lægemidler.
- hvis du bruger eller planlægger at bruge naturlægemidler eller kosttilskud. Nogle af disse kan muligvis påvirke din lever, og du bør undgå at bruge dem, mens du tager Cenrifki.
- hvis du har en infektion, eller hvis du ikke er i stand til at bekæmpe infektioner (se punkt 2 'Infektioner').
- hvis du skal vaccineres (se punkt 2 'Vaccinationer').
- hvis du har en blødningsforstyrrelse, for nylig har fået foretaget en operation eller har planlagt en operation, eller hvis du tager lægemidler, der kan øge risikoen for blødning (se punkt 2 'Brug af andre lægemidler sammen med Cenrifki').
- hvis du tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme, især hjerteflimmer.
- hvis du har eller tidligere har haft tanker om at skade dig selv eller selvmordstanker. Du (eller din omsorgsperson) skal omgående kontakte lægen, hvis du får sådanne tanker.
- hvis du tager lægemidler, der kan påvirke niveauet af Cenrifki i blodet (se punkt 2 'Brug af andre lægemidler sammen med Cenrifki').

Dette lægemiddel kan påvirke leverfunktionen, især i de første 12 uger. Fortæl det straks til lægen, hvis du får tegn, der kan tyde på leverproblemer, såsom:

- træthed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- feber
- udslæt eller kløe på huden
- appetitløshed eller manglende lyst til mad
- mørkfarvet urin
- gulfarvning af hud eller øjne (gulsot)

For at mindske risikoen for leverproblemer, vil en sundhedsperson tage en blodprøve for at tjekke, hvordan din lever fungerer:

- før du starter med at tage dette lægemiddel,
- efter at du er begyndt at tage dette lægemiddel,
 - hver 7. dag i de første 12 uger,
 - herefter én gang om måneden fra 4. til 12. måned,
 - herefter én gang hver 6. måned fra 12. til 24. måned,
 - herefter vil sundhedspersonen oplyse dig om, hvornår der skal planlægges fremtidige blodprøver, og hvor ofte de skal udføres.

Hvis du har været nødt til at stoppe med at tage Cenrifki på grund af unormale resultater af leverprøver, eller hvis der har været en pause i behandling på ét år eller længere, bør du følge den ovenstående tidsplan for blodprøver fra begyndelsen, når du genoptager behandlingen med Cenrifki.

Hvis du har glemt at få foretaget en planlagt blodprøve, skal du omgående informere lægen, og få en tid til en ny blodprøve så hurtigt som muligt.

Infektioner

- Kontakt lægen, før du tager Cenrifki, hvis du har en infektion, eller hvis du ikke er i stand til at bekæmpe infektioner. Cenrifki kan gøre dig mere modtagelig for infektioner. Hvis du har en aktiv infektion, må du ikke begynde at tage Cenrifki, før infektionen er forsvundet.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler nogen tegn eller symptomer på en infektion, såsom hoste, feber, tilstoppet eller løbende næse, ondt i halsen eller hovedpine, under behandlingen med Cenrifki. Lægen vil vurdere, om du er nødt til at stoppe behandlingen midlertidigt, hvis du udvikler en alvorlig infektion.
- Lægemidler, der kan svække dit immunsystem (såsom immundæmpende lægemidler), kan øge risikoen for at få en infektion, når det anvendes sammen med Cenrifki (se punkt 2 'Brug af andre lægemidler sammen med Cenrifki'). Lægen vil oplyse dig om, hvad der er den bedste fremgangsmåde, hvis du skal tage sådanne lægemidler, mens du får behandling med Cenrifki.

Vaccinationer

- Fortæl det til lægen, hvis du har fået en vaccine for nylig eller hvis du skal have en vaccine i nær fremtid.
- Du skal undgå vaccinationer med levende eller levende svækkede vacciner under behandlingen med Cenrifki, da det kan gøre dig mere modtagelig for at få infektioner (se punkt 2 'Brug af andre lægemidler sammen med Cenrifki').
- Hvis det er nødvendigt, at du får en levende eller levende svækket vaccine, skal du have den mindst 2 måneder før, du påbegynder behandlingen med Cenrifki.
- Cenrifki kan påvirke, hvor godt ikke-levende vacciner virker. Lægen kan anbefale, at du får alle anbefalede ikke-levende vacciner, før du påbegynder behandlingen med Cenrifki.

Vejledning til patienten

Lægen vil udlevere "Vejledning til patienten" til dig. Denne vejledning indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, når du får behandling med Cenrifki. Det er vigtigt, at du læser denne vejledning.

Patientkort

Der er vedlagt et patientkort i pakningen. Læs patientkortet grundigt, sørg for at du altid har det med dig og vis det til alle sundhedspersoner, der er involveret i din pleje.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år. Cenrifkis sikkerhed og virkning ikke er blevet klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Cenrifki

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder receptpligtige lægemidler, lægemidler, der kan købes uden recept, naturlægemidler og kosttilskud. Cenrifki kan påvirke den måde, som nogle lægemidler virker på, og nogle lægemidler kan påvirke den måde, som Cenrifki virker på. Lægemidler, naturlægemidler eller korttilskud, der kan være skadelige for leveren, kan øge risikoen for leverskade, når de tages sammen med Cenrifki (se punkt 2 'Advarsler og forsigtighedsregler').

Før du tager lægemidler, er det især vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du tager eller for nylig har taget nogen af de følgende lægemidler.

Lægemidler, der kan øge niveauet af Cenrifki i blodet, hvilket kan øge risikoen for at få bivirkninger, f.eks.:

- Gemfibrozil – et lægemiddel, der anvendes til at sænke kolesterol
- Deferasirox – et lægemiddel, der anvendes til behandling af jernophobning
- Letermovir – et lægemiddel, der anvendes til behandling af virusinfektioner efter knoglemarvstransplantation
- Selpercatinib – et lægemiddel, der anvendes til behandling af visse former for kræft

Lægemidler, der kan nedsætte niveauet af Cenrifki i blodet, hvilket kan gøre Cenrifki mindre virkningsfuldt, f.eks.:

- Perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af depression
- Rifampicin, nafcillin – antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner forårsaget af bakterier
- Carbamazepin, phenytoin – lægemidler, der anvendes til behandling af epilepsi og nervesmerter
- Efavirenz, etravirin – lægemidler, der anvendes til behandling af HIV-infektion
- Bosentan – et lægemiddel, der anvendes til behandling af højt blodtryk i lungerne

Lægemidler, der kan gøre blodet tyndere, hvilket kan øge risikoen for blødning, f.eks.:

- Warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban – lægemidler, der forebygger blodpropper (blodfortyndende lægemidler)
- Clopidogrel, ticagrelor, prasugrel – lægemidler, der forhindrer at blodpladerne klumper sammen (blodpladehæmmende lægemidler)

Lægemidler, der kan øge risikoen for infektioner, f.eks.:

- Lægemidler, der kan svække dit immunsystem – immundæmpende lægemidler såsom mycophenolatmofetil, cyclophosphamid eller azathioprin, samt lægemidler der anvendes til behandling af inflammation (betændelseslignende tilstand) såsom sygdomsmodificerende antireumatika [DMARD'er] eller langvarig behandling med kortikosteroider (se punkt 2 'Infektioner')
- Levende eller levende svækkede vacciner – såsom skoldkoppevaccine, poliovaccine givet via munden eller influenzavaccine givet via næsen (se punkt 2 'Vaccinationer').

Lægemidler, hvis niveauer i blodet kan øges, når de tages sammen med Cenrifki, hvilket kan øge risikoen for at få bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed, når sådanne lægemidler tages sammen med Cenrifki. Eksempler omfatter:

- Cyclosporin og tacrolimus – lægemidler, der anvendes til at nedsætte immunreaktioner og forebygge afstødning af organer
- Digoxin – et lægemiddel, der anvendes til behandling af unormal hjerterytme eller hjertesygdomme.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er begrænsede oplysninger om anvendelse af Cenrifki under graviditeten hos mennesker. En risiko for det ufødte barn kan ikke fuldstændig udelukkes. Cenrifki bør derfor ikke anvendes under graviditeten og til kvinder, der kan blive gravide, og som ikke anvender sikker prævention.

Det vides ikke, om Cenrifki udskilles i modermælken. En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes. Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Du og lægen skal sammen beslutte, om du bør amme, mens du får behandling med dette lægemiddel, under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cenrifki forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Cenrifki indeholder lactose

Cenrifki indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Cenrifki

Behandling med Cenrifki skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandlingen af multipel sklerose.

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

Cenrifki fås som en tablet, der skal tages gennem munden. Den anbefalede dosis er 60 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid, helst på omtrent samme tidspunkt hver dag. Lægen vil overvåge din leverfunktion før og under behandlingen med Cenrifki. Din behandling kan blive stoppet midlertidigt eller permanent afhængigt af resultaterne på disse leverfunktionsprøver.

Hvis du har taget for meget Cenrifki

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget for meget Cenrifki.

Hvis du har glemt at tage Cenrifki

Tag din dosis så hurtigt som muligt samme dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Cenrifki

Du må ikke stoppe med at tage Cenrifki eller ændre din dosis uden at tale med lægen først. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger:

Cenrifki kan forårsage, at din lever ikke fungerer, som den skal (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Fortæl det til lægen, hvis du har symptomer såsom træthed, kvalme, opkastning, mavesmerter, feber, udslæt eller kløe på huden, appetitløshed eller manglende lyst til mad, mørkfarvet urin eller gulfarvning af hud eller øjne

Cenrifki kan øge risikoen for, at du udvikler infektioner (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

Dette lægemiddel kan forårsage infektion i brystet (bronkitis) eller lungerne (lungebetændelse). Fortæl det til lægen, hvis du har eller får symptomer på infektion såsom hoste, feber, tilstoppet eller løbende næse, ondt i halsen og hovedpine.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- COVID-19

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Influenza
- Små røde eller lilla pletter på huden, som skyldes en blødning under huden (petekker)
- Øget risiko for blå mærker
- Mavesmerter
- Kraftig menstruationsblødning
- Blå mærker (kontusion)

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cenrifki indeholder:

- Aktivt stof: tolebrutinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg tolebrutinib.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, crospovidon (type A), magnesiumstearat, titandioxid, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), macrogol - polyethylenglycol (400) (se punkt 2 'Cenrifki indeholder lactose').

Udseende og pakningsstørrelser

60 mg filmovertrukket tablet: Orange, dråbeformet, filmovertrukket tablet med en længde på 12,7 mm, præget med "60" på den ene side.

Lægemidlet leveres i følgende pakningsstørrelser:

Pakninger med 7 filmovertrukne tabletter i 1 aluminium-aluminium-blisterkort forsejlet i et papetui.

Pakninger med 28 filmovertrukne tabletter i 2 aluminium-aluminium-blisterkort (hver med 14 tabletter) forsejlet i et papetui.

Pakninger med 98 filmovertrukne tabletter i 7 aluminium-aluminium-blisterkort (hver med 14 tabletter) forsejlet i et papetui.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frankrig

Fremstiller

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22
Scoppito
67019
Italien

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf.: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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