

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cenrifki 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg tolebrutinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 140 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Oranje druppelvormige tabletten met een lengte van 12,7 mm, met “60” in reliëf aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cenrifki is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundair progressieve multipale sclerose (SPMS) zonder exacerbaties in de laatste 2 jaar (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en begeleid door een arts met ervaring in de behandeling van multipale sclerose.

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg oraal bij een maaltijd. Controle van de lever moet vóór en tijdens de behandeling worden uitgevoerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Dosisaanpassingen voor aminotransferaseverhogingen

Tabel 1 geeft een samenvatting van de aanbevelingen voor dosisaanpassing en monitoring voor patiënten die verhoogde transaminasen ontwikkelen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Tabel 1: Therapiewijzigingen en controle op verhoogde transaminasen

Afwijkende laboratoriumwaarden	Aanpassingen van de behandeling
<ul style="list-style-type: none">• ALAT of ASAT > 3 x en ≤ 5 x ULN met klinische symptomen[‡] OF met gelijktijdig totaal bilirubine > 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none">• Behandeling onderbreken.• Laboratoriumonderzoeken elke 2-3 dagen herhalen totdat ALAT of ASAT een dalende trend vertoont en wekelijks controleren tot ALAT of ASAT minder dan 1,5 x ULN is.• Onderzoeken om mogelijke oorzaken te identificeren.

<ul style="list-style-type: none"> • ALAT of ASAT > 5 x ULN 	<p>Als een andere oorzaak dan geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI) wordt geïdentificeerd, kan herstart van de behandeling worden overwogen wanneer ALAT of ASAT daalt tot minder dan 1,5 x ULN. Als bij herstart van de behandeling ALAT of ASAT hoger is dan 3 x ULN, moet de behandeling permanent worden stopgezet.</p>
	<p>Als er geen alternatieve oorzaak van DILI wordt geïdentificeerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stop permanent met de behandeling als een van de volgende situaties zich voordeed als het eerste voorval: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALAT of ASAT hoger dan 8 x ULN ○ ALAT of ASAT hoger dan 5 x ULN gedurende langer dan 2 weken ○ ALAT of ASAT hoger dan 3 x ULN en totaal bilirubine hoger dan 2 x ULN • Als niet aan de bovenstaande criteria wordt voldaan, ga dan door met de behandeling zoals klinisch geïndiceerd.

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal

‡ Vermoeidheid, misselijkheid, braken, abdominale pijn of gevoeligheid, koorts, huiduitslag, anorexie, geelzucht en/of eosinofilie

Gemiste dosis

Als een dosis wordt overgeslagen op het beoogde tijdstip van de dag, neem de dosis dan zo snel mogelijk op dezelfde dag. Verdubbel de dosis van de volgende dag niet om een gemiste dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van beschrijvende statistiek over waargenomen farmacokinetische concentraties is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A), hoewel voorzichtigheid geboden is bij het starten van de behandeling bij deze patiënten. Tolebrutinib is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matig (Child-Pugh-klasse B) tot ernstig (Child-Pugh-klasse C) verminderde leverfunctie en bij patiënten met baseline serumwaarden van ALAT of ASAT hoger dan 1,5 x bovengrens van normaal (ULN), alkalische fosfatase hoger dan 2 x ULN (tenzij verklaard door een stabiele chronische leveraandoening) of totaal bilirubine hoger dan 1,5 x ULN (tenzij het gevolg van het syndroom van Gilbert of een niet-levergerelateerde aandoening) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Er zijn zeer beperkte gegevens bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie, daarom dienen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (<30 ml/min creatinineklaring) alleen met tolebrutinib te worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico en nauwlettend te worden gecontroleerd op verschijnselen van toxiciteit. Er zijn geen gegevens over patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik. Cenrifki moet elke dag bij een maaltijd worden ingenomen, bij voorkeur op hetzelfde tijdstip. Slik de tabletten in hun geheel door met water (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Patiënten met baseline serumwaarden van ALAT of ASAT hoger dan 1,5 x ULN, alkalische fosfatase hoger dan 2 x ULN (tenzij verklaard door een stabiele chronische leveraandoening) of totaal bilirubine hoger dan 1,5 x ULN (tenzij het gevolg van het syndroom van Gilbert of een niet-levergerelateerde aandoening) (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

Patiënten met ernstige immunodeficiëntie (bijv. verworven immunodeficiëntiesyndroom [AIDS]), beenmergziekte of ernstige, ongecontroleerde actieve infecties (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)

Klinisch significante DILI, waaronder acuut leverfalen dat resulteerde in transplantatie en/of overlijden, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Bruton-tyrosinekinaseremmers (BTK-remmers) in klinische onderzoeken, waaronder tolebrutinib (zie rubriek 4.8). Patiënten met reeds bestaande leverziekte en patiënten die andere hepatotoxische geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen of voedingssupplementen gebruiken, kunnen een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van DILI bij gebruik van tolebrutinib. Gelijktijdig gebruik van tolebrutinib met andere hepatotoxische geneesmiddelen, met name tijdens de eerste 12 weken van toediening, moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd en indien mogelijk moeten alternatieve opties voor die geneesmiddelen worden overwogen. Het gebruik van kruidengeneesmiddelen of voedingssupplementen met mogelijke hepatotoxiciteit moet worden vermeden tijdens de behandeling met tolebrutinib. Tolebrutinib is gecontra-indiceerd voor patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Te nemen veiligheidsmaatregelen om het risico op ernstig leverletsel te beperken.

Begin niet met tolebrutinib bij patiënten met reeds bestaande acute of chronische leverziekte, of bij patiënten met baseline serumwaarden van ALAT of ASAT hoger dan 1,5 x ULN, alkalische fosfatase hoger dan 2 x ULN (tenzij verklaard door een stabiele chronische leveraandoening) of totaal bilirubine hoger dan 1,5 x ULN (tenzij het gevolg van het syndroom van Gilbert of een niet-levergerelateerde aandoening).

Om het risico op significante of onomkeerbare DILI te beperken, voert u bloedonderzoeken uit op ALAT, ASAT, alkalische fosfatase en bilirubine voorafgaand aan de start, daarna wekelijks in de eerste 12 weken en maandelijks in maand 4 tot 12 na de start van de behandeling. Tussen maand 12 en 24 controleert u om de 6 maanden. Daarna kan periodieke controle worden uitgevoerd, indien nodig. Wekelijkse controle moet opnieuw worden gestart na onderbreking van de behandeling als gevolg van verhoogde transaminasen of als gevolg van een onderbreking in de behandeling van 1 jaar of langer. Controleer serumtransaminase en -bilirubine tijdens de behandeling, vooral bij patiënten die klachten ontwikkelen die wijzen op leverfunctiestoornissen, zoals vermoeidheid, misselijkheid, braken, pijn of gevoeligheid in het rechter bovenste kwadrant van de buik/het abdomen, koorts, huiduitslag, anorexie, geelzucht en/of eosinofilie. Overweeg extra controle wanneer Cenrifki wordt toegediend met andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen. Als vermoed wordt dat DILI wordt geïnduceerd door tolebrutinib, stop dan met de behandeling. Als door tolebrutinib geïnduceerd leverletsel onwaarschijnlijk is omdat er een andere waarschijnlijke

oorzaak is gevonden, kan hervatting van de behandeling worden overwogen wanneer ALAT of ASAT afneemt tot minder dan 1,5 x ULN. Onderbreek de behandeling of stop deze permanent als er geen alternatieve oorzaken van DILI zijn geïdentificeerd (zie rubriek 4.2).

Professionele zorgverleners moeten bekend zijn met de educatieve materialen die zijn samengesteld voor het voorkomen en behandelen van het DILI-risico, waaronder het toezicht op de leverfunctie. Voorschrijvers moeten de patiëntengids verstrekken aan elke patiënt/verzorger en hen informeren over het belang van naleving van geplande laboratoriumcontroles, klachten en verschijnselen van DILI en wat ze moeten doen als ze klachten van DILI ervaren. Voorschrijvers moeten patiënten ook informeren dat er een patiëntenkaart in de verpakking zit en dat patiënten deze kaart te allen tijde bij zich moeten dragen tijdens de behandeling om deze te kunnen tonen aan elke andere zorgverlener die betrokken is bij hun zorg.

Infecties

Tolebrutinib kan ervoor zorgen dat patiënten vatbaarder zijn voor infecties. Patiënten met actieve acute of chronische infecties, waaronder opportunistische infecties, mogen de behandeling niet starten totdat de infectie(s) is/zijn verdwenen. Controleer patiënten op klachten en verschijnselen van infectie, evalueer deze meteen en behandel op gepaste wijze. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet worden overwogen om de behandeling met tolebrutinib op te schorten en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voordat de behandeling opnieuw wordt gestart. Tolebrutinib is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige immunodeficiëntie, beenmergziekte of ernstige, ongecontroleerde actieve infecties (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met immunosuppressiva

De veiligheid van gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva met tolebrutinib is niet onderzocht. Er werden echter hogere infectiepercentages waargenomen wanneer tolebrutinib gelijktijdig werd gebruikt met immunosuppressiva, waaronder corticosteroïden. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva met tolebrutinib. Gegevens bieden geen uitsluitel of gelijktijdig gebruik van steroïden voor symptomatische behandeling van relapsen gepaard ging met een verhoogd risico op infecties (zie rubriek 4.5).

Immunisaties

De veiligheid van immunisatie met levende verzwakte of levende vaccins na behandeling met tolebrutinib is niet onderzocht. Het gebruik van levende verzwakte of levende vaccins kan echter een risico op infecties met zich meebrengen en moet daarom worden vermeden. Als levende verzwakte of levende vaccins nodig zijn, moeten ze ten minste 2 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling met tolebrutinib worden toegediend. Vanwege het werkingsmechanisme op de B-celfunctie kan tolebrutinib de immuunrespons van niet-levende vaccins verstoren. Voer, indien mogelijk, alle leeftijdsgeschikte niet-levende vaccinaties uit volgens de huidige immunisatierichtlijnen voordat u begint met de behandeling met tolebrutinib (zie rubriek 4.5).

Bloedingen

Hemorragische voorvallen werden gemeld bij patiënten die met tolebrutinib werden behandeld (zie rubriek 4.8). De meest gemelde bloedingen waren mucocutane manifestaties waaronder petechiën, kneuzingen, verhoogde neiging tot blauwe plekken en zware menstratiebloedingen. De meeste gevallen waren licht. Er waren geen bloedingen geassocieerd met trombocytopenie. Controleer patiënten op klachten en verschijnselen van bloeding, waaronder petechiën, blauwe plekken en ongebruikelijke bloeding. Wees voorzichtig bij patiënten met bloedingsstoornissen, bekende bloedplaatjesdisfunctie, bloedplaatjestellingen onder 150.000/mcl of bij gelijktijdig gebruik van tolebrutinib met anticoagulantia, bloedplaatjesremmers of andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, verhoog dan de controlefrequentie voor klachten en verschijnselen van bloeding. Bij het plannen van chirurgische interventies moet u de voordelen en risico's van het stoppen met de

behandeling met tolebrutinib gedurende 3 tot 7 dagen vóór en na de procedure afwegen, rekening houdend met de aard van de operatie en het risico op bloeding. Stop of onderbreek tolebrutinib wanneer de ernst van de bloeding dit vereist en bied passende symptomatische behandeling.

Maligniteiten

Uit klinische studies blijkt geen verhoogde kans op maligniteiten bij behandeling met tolebrutinib. Er zijn echter tweede primaire maligniteiten gemeld bij oncologiepatiënten die werden behandeld met BTK-remmers, waarbij het meest voorkomende type niet-melanome huidkankers waren.

Atriumfibrilleren/-flutter

Atriumfibrilleren/-flutter werd gemeld bij patiënten die met tolebrutinib werden behandeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen, met name atriumfibrilleren/flutter, en patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van atriumfibrilleren (zoals hartfalen of hypertensie) kunnen een verhoogd risico lopen. Controleer op klachten en verschijnselen van atriumfibrilleren/flutter, waaronder hartkloppingen, duizeligheid, kortademigheid of ongemak op de borst, en behandel waar nodig.

Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag

Er is geen causaal verband vastgesteld tussen behandeling met tolebrutinib en een verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, maar gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag werden gemeld bij patiënten die tolebrutinib kregen. Patiënten en verzorgers moeten worden geadviseerd om alert te zijn op ongewone veranderingen in stemming of gedrag, of het ontstaan van zelfmoordgedachten, suïcidaal gedrag of gedachten over zelfbeschadiging, en dit soort verschijnselen meteen te melden aan zorgverleners.

Interacties met matige of sterke CYP2C8-remmers

Het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van CYP2C8 remmen, zou naar verwachting leiden tot verhoogde niveaus van tolebrutinib en verlaagde niveaus van de actieve M2-metabooliet. Als voorzorgsmaatregel moet gelijktijdig gebruik van matige of sterke CYP2C8-remmers met tolebrutinib worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Interacties met matige of sterke CYP3A/2C8-inductoren

Gelijktijdig gebruik van tolebrutinib met matige of sterke CYP3A/2C8-inductoren moet worden vermeden. Moet een matige of sterke CYP3A/2C8-inductor kortdurend (<2 weken) worden gebruikt, dan kan de behandeling met tolebrutinib worden voortgezet. De effecten van tolebrutinib kunnen gedurende deze periode verminderd zijn (zie rubriek 4.5).

Hulpstof met bekend effect

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit middel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tolebrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A4. De actieve metabooliet M2 wordt uitsluitend via CYP2C8 gevormd uit tolebrutinib en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4/5 en, in mindere mate, door CYP2D6.

Sterke of matige CYP2C8-remmers

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP2C8-remmer (gemfibrozil 600 mg tweemaal daags) verhoogde de AUC en maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van tolebrutinib met respectievelijk een factor 8,4 en een factor 5,4, terwijl de AUC en C_{max} van metaboliet M2 met respectievelijk een factor 25 en een factor 50 daalden, wanneer vergeleken met enkelvoudige toediening van tolebrutinib onder gevoede omstandigheden. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel moet gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of matige CYP2C8-remmers (bijv. deferasirox, letermovir, selpercatinib) met tolebrutinib worden vermeden (zie rubriek 4.4). Als de patiënt een bekende status van trage CYP2C8-metaboliseerder heeft, is voorzichtigheid geboden vanwege de mogelijke veranderingen in blootstelling aan tolebrutinib en de metaboliet M2.

Sterke of matige CYP3A/2C8-inductoren

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A/2C8-inductor (rifampicine 600 mg eenmaal daags) verminderde zowel de AUC als de C_{max} van tolebrutinib met een factor 6,2, terwijl de AUC en C_{max} van metaboliet M2 met respectievelijk een factor 2,4 en een factor 1,9 daalden bij gezonde proefpersonen. Matige CYP3A/2C8-inductor efavirenz kan ook de blootstelling aan tolebrutinib en de M2-metaboliet verminderen. Gelijktijdige toediening van tolebrutinib met sterke CYP3A/2C8-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid) of matige CYP3A/2C8-inductoren (bijv. bosentan, efavirenz, etravirine, nafcilline) moet worden vermeden. Moet een matige of sterke CYP3A/2C8-inductor kortdurend (<2 weken) worden gebruikt, dan kan de behandeling met tolebrutinib worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva (bijv. chronische corticosteroïden, niet-biologische en biologische ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ [DMARD’s], mycofenolaatmofetil, cyclofosfamide, azathioprine) met tolebrutinib (zie rubriek 4.4).

Immunisaties

De veiligheid van immunisatie met levende verzwakte of levende vaccins (bijv. varicella zoster, orale polio, nasale influenzavaccins) na behandeling met tolebrutinib is niet onderzocht en moet worden vermeden vanwege het mogelijke risico op infecties. De werkzaamheid van niet-levende vaccins kan verminderd zijn tijdens de behandeling met tolebrutinib (zie rubriek 4.4).

Bloedplaatjesremmers of anticoagulantia

Vanwege het risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van tolebrutinib met anticoagulantia (bijv. warfarine, heparine, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) of bloedplaatjesremmers (bijv. clopidogrel, ticagrelor, prasugrel). Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, verhoog dan de controlefrequentie voor klachten en verschijnselen van bloeding (zie rubriek 4.4).

Substraten van transporteiwitten

Tolebrutinib heeft *in vitro* potentieel aangetoond de transporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 en MATE1 te remmen. Er is een mogelijk risico op geneesmiddelinteracties, daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van tolebrutinib met substraten voor P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 of MATE1 die een smal therapeutisch bereik hebben (bijv. digoxine, ciclosporine, tacrolimus).

Sterke CYP3A-remmers

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van tolebrutinib waargenomen bij gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-remmer (itraconazol 200 mg per dag). Gelijktijdige toediening van tolebrutinib 60 mg onder gevoede omstandigheden met itraconazol (200 mg eenmaal daags \times 4 dagen) verhoogde zowel de AUC als de C_{\max} van tolebrutinib met 1,88 en de AUC en C_{\max} van metaboliet M2 met 1,78. Er zijn geen dosisaanpassingen van tolebrutinib nodig tijdens gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tolebrutinib bij zwangere vrouwen. Bij konijnen passeerden tolebrutinib en/of zijn metabolieten de placenta. Dieronderzoeken met tolebrutinib duiden niet op reproductietoxiciteit. Er is echter onvoldoende informatie over embryofetale ontwikkeling met betrekking tot de actieve M2-metaboliet, daarom kan een risico voor het ongeboren kind niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3). Cenrifki wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van tolebrutinib of de metabolieten ervan in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Cenrifki moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van Cenrifki op de vruchtbaarheid bij mensen zijn onbekend. Dieronderzoeken met tolebrutinib en zijn M2-metaboliet toonden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn COVID-19 (25,5%) en infecties van de bovenste luchtwegen (16,9%) (zie rubriek 4.4). De vaakst voorkomende ernstige bijwerking is COVID-19 pneumonie (1,1%).

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in de klinische onderzoeken met tolebrutinib zijn gemeld, worden hieronder vermeld in tabel 2. De bijwerkingen staan opgesomd per systeem/orgaanklasse en per frequentie categorie. Frequenties staan gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Vermoedelijke bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	COVID-19 ¹ Infectie van de bovenste luchtwegen ¹	Griep Infecties van de onderste luchtwegen en longen ¹
Bloedvataandoeningen		Verhoogde neiging tot blauwe plekken ² Petechiën Kneuzing
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn ¹
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Hevige menstruatiebloeding ²
Onderzoeken		Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd ³

¹ Omvat meerdere voorkeurstermen.

² Samengevoegde gegevens uit klinische studies EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) en EFC16034 (GEMINI II)

³ ALAT hoger dan 3-voudig ULN.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)

In de centrale EFC16645 (HERCULES)-studie werden ALAT-verhogingen van meer dan 3x ULN waargenomen bij 4,0% van de patiënten die werden behandeld met tolebrutinib en 1,6% van de patiënten die placebo kregen. Van de 754 met tolebrutinib behandelde patiënten had 0,5% ALAT-verhogingen hoger dan 20 x ULN, en 0,3% had ALAT-verhogingen hoger dan 3 x ULN met gelijktijdige bilirubineverhogingen hoger dan 2 x ULN, allemaal zonder alternatieve oorzaken van DILI en allemaal binnen drie maanden na het starten van de behandeling met tolebrutinib. Bij de meeste patiënten normaliseerden de leverenzymen zonder gevolgen na permanente stopzetting van tolebrutinib. Eén patiënt ontwikkelde leverfalen waarvoor een levertransplantatie nodig was en overleed vervolgens als gevolg van een complicatie na de transplantatie (zie rubriek 4.4).

Infecties

In de centrale EFC16645 (HERCULES)-studie ervoer 54,4% van de patiënten die tolebrutinib kregen infecties waarbij 5,2% ernstige (graad 3 of hoger) infecties meldde in vergelijking met degenen die werden behandeld met placebo (2,9%). De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan infecties waren COVID-19 (25,5%) en infecties van de bovenste luchtwegen (16,9%). Bij de meerderheid van deze patiënten verdwenen de symptomen zonder permanente stopzetting van tolebrutinib. Er trad echter één fataal geval van pneumonie (bacterieel) op bij een patiënt met een beperking die laat medische zorg kreeg, en die 1,8 jaar behandeld was met tolebrutinib 60 mg (zie rubriek 4.4).

Petechiën, verhoogde neiging tot blauwe plekken, zware menstruatiebloedingen, kneuzingen

In de centrale EFC16645 (HERCULES)-studie kregen 2,7% van de met tolebrutinib behandelde patiënten petechiën, in vergelijking met 0,3% van de patiënten die placebo kregen, en 3,9% van de patiënten die met tolebrutinib werden behandeld, kreeg kneuzingen, in vergelijking met 1,1% van de patiënten die placebo kregen. In de klinische studies EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) en EFC16034 (GEMINI II) vertoonden 1,5% van de patiënten behandeld met tolebrutinib een verhoogde neiging tot blauwe plekken, in vergelijking met 0% van de patiënten behandeld met placebo en 0,3% van de patiënten behandeld met teriflunomide, en 1,7% van de patiënten behandeld met tolebrutinib kreeg een zware menstruatiebloeding, in vergelijking met 0,3% van de patiënten behandeld met placebo en 1% van de patiënten behandeld met teriflunomide. Van de patiënten met een zware menstruatiebloeding ontwikkelde 1% ook lichte tot matige anemie. Geen van de petechiën, blauwe plekken, hevige menstruatiebloedingen of kneuzingen werden in klinische onderzoeken in verband gebracht met trombocytopenie. De meeste gevallen waren licht. Patiënten behandeld met anticoagulantia of trombocytanaggregatieremmers, patiënten met een significante

bloedingsgeschiedenis in de 6 maanden voorafgaand aan de screening, bloedingsstoornissen, bekende bloedplaatjesdisfunctie, bloedplaatjestellingen onder 150.000/mcl of een grote chirurgische ingreep binnen 4 weken voorafgaand aan de screening werden uitgesloten van de studies (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Cenrifki 240 mg dagelijks tot 14 dagen werd goed verdragen door gezonde volwassen proefpersonen. Klachten en verschijnselen van overdosering met tolebrutinib zijn niet vastgesteld en er is geen specifieke behandeling voor overdosering. Patiënten die een overdosis hebben ingenomen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd en een passende ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA62

Werkingsmechanisme

Tolebrutinib is voornamelijk een remmer van Bruton-tyrosinekinase (BTK). Hoewel het exacte mechanisme waarmee tolebrutinib zijn therapeutische effect bij MS uitoefent niet volledig begrepen is, is er bewijs dat het de activering van B-cellen, macrofagen en microglia in de periferie en het CZS remt.

Farmacodynamische effecten

De mediane *steady state* van BTK-bezetting in mononucleaire cellen in perifere bloed werd gedurende 24 uur op meer dan 90% behouden bij gezonde proefpersonen die een dosis tolebrutinib 60 mg/dag kregen bij een maaltijd.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van tolebrutinib en de actieve metaboliet M2 op het QTc-interval werd beoordeeld met behulp van concentratie-QTc-effectmodellering van gegevens die zijn verkregen tijdens een fase 1-studie met ecg-opname van hoge kwaliteit. Er waren geen effecten op het QTc-interval of andere ecg-parameters bij enkelvoudige doseringen tot 300 mg tolebrutinib.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tolebrutinib bij SPMS werd geëvalueerd bij volwassen patiënten in één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle groep, multicentrische, event-gestuurde centrale studie met 2 armen en parallelle groepen, studie EFC16645 (HERCULES), met een variabele behandelingsduur variërend van ongeveer 24 tot 48 maanden.

In totaal werden 1.131 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar ofwel tolebrutinib 60 mg per dag (n=754) ofwel een overeenstemmende placebo per dag (n=377). Alle patiënten (18 tot en met 60 jaar) hadden een eerdere diagnose van relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), een huidige diagnose van

SPMS, gedocumenteerd bewijs van invaliditeitsprogressie waargenomen tijdens de 12 maanden vóór de screening, een baseline ‘expanded disability status’-schaal (EDSS) van 3 tot 6,5 en een afwezigheid van klinische relapses gedurende ten minste 24 maanden. Er waren geen uitsluitingen op basis van MRI-activiteiten bij baseline. Patiënten met ALAT, ASAT of totaal bilirubine hoger dan 1,5 x ULN (tenzij het gevolg van het syndroom van Gilbert of een niet-levergerelateerde aandoening) of alkalische fosfatase hoger dan 2 x ULN werden uitgesloten. Neurologische beoordelingen werden elke 12 weken uitgevoerd en op het moment van een vermoede relapse/exacerbatie. MRI’s van de hersenen werden uitgevoerd bij baseline en op maand 6, 12, 18, 24, 36 en daarna jaarlijks tot het einde van de studie.

Over het algemeen waren demografische en ziektekenmerken bij baseline vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen. Bij baseline was de gemiddelde leeftijd van patiënten 48,9 jaar; 61,5% was vrouw. Mediane tijd sinds aanvang van RRMS-symptoom was 16,2 jaar en de gemiddelde EDSS-score was 5,5. Bij baseline had 12,7% van de patiënten een of meer T1 Gd-aankleurende laesies.

Het primaire eindpunt was de tijd tot aanvang van 6 maanden bevestigde invaliditeitsprogressie (*confirmed disability progression* - CDP). Progressie van invaliditeit werd gedefinieerd als een toename van 1,0 punt of meer ten opzichte van de baseline EDSS-score wanneer de baseline EDSS-score 5,0 of minder was, of met 0,5 punten of meer wanneer de baseline EDSS-score hoger was dan 5,0. Invaliditeitsprogressie werd als bevestigd beschouwd wanneer de toename van de EDSS-score werd vastgesteld bij een volgens studieprotocol gepland bezoek ten minste 6 maanden na de eerste documentatie van neurologische verslechtering, waarbij, gebaseerd op de EDSS-beoordeling, er zowel voorafgaand aan het bezoek waarop de eerste neurologische verslechtering werd vastgesteld als voorafgaand aan het bezoek waarop deze achteruitgang werd bevestigd, gedurende 90 dagen geen relapse of exacerbatie was opgetreden. Bijkomende uitkomstmaten waren nieuwe of groeiende T2-hyperintense laesies, vertraging in invaliditeitsprogressie bevestigd na 3 maanden, bevestigde invaliditeitsverbetering (*confirmed disability improvement* - CDI) na 6 maanden en 20% toename in ‘timed 25-foot walk’-test (T25-FW) en in ‘9-hole peg’-test (9-HPT) bevestigd gedurende ten minste 3 maanden.

Op basis van een tijd-tot-event-analyse was het risico op 6 maanden CDP significant verminderd met 31% bij patiënten behandeld met tolebrutinib in vergelijking met placebo (zie afbeelding 1). Tolebrutinib verminderde ook significant het risico op 3 maanden CDP met 24%. MRI-analyse toonde aan dat patiënten die met tolebrutinib werden behandeld een statistisch significante vermindering van 38% hadden in het aangepaste gemiddelde aantal nieuwe en/of groeiende T2-hyperintense laesies per jaar, in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld. Over het algemeen bereikten de resultaten van het secundaire eindpunt “tijd tot aanvang van aanhoudende 20% toename in 9-HPT” geen statistische significantie, “tijd tot aanvang van aanhoudende 20% toename in de T25-FW gedurende ten minste 3 maanden” en “6 maanden CDI”, geen formeel statistische significantie op basis van een vooraf gespecificeerde hiërarchische testvolgorde.

Uitgebreidere werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 3 en Kaplan-Meier-curves voor 6 maanden CDP staan in afbeelding 1.

Tabel 3 - Klinische en MRI-eindpunten bij volwassen SPMS-patiënten voor studie EFC16645 (HERCULES)

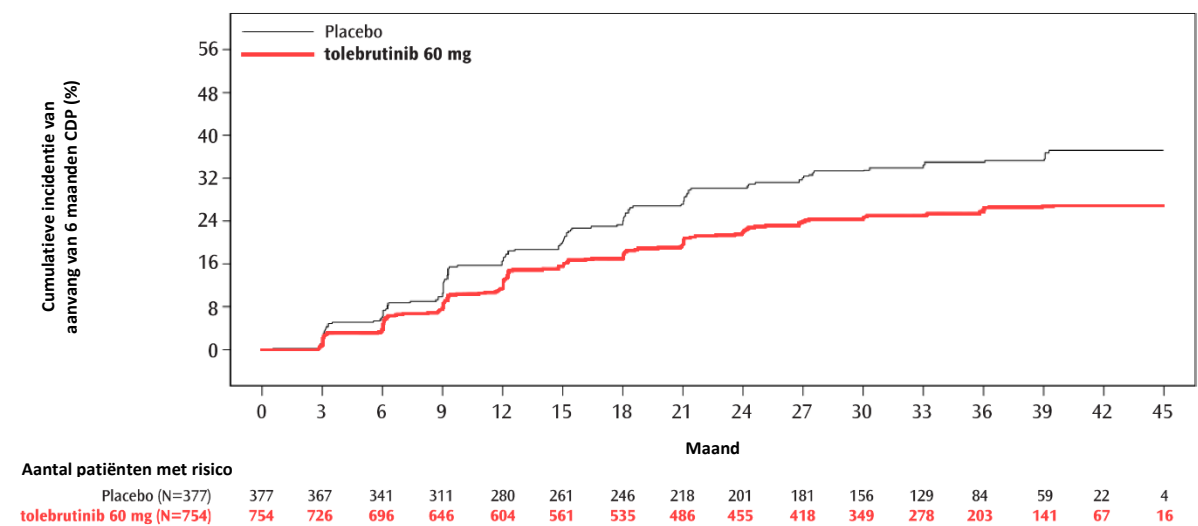
	Tolebrutinib 60 mg per dag N = 754	Placebo N = 377
Klinische resultaten		
6 maanden CDP, percentage patiënten	22,6%	30,7%
Hazardratio (95%-BI)	0,69 (0,55, 0,88)*	
3 maanden CDP, percentage patiënten	27,6%	34,2%
Hazardratio (95%-BI)	0,76 (0,61, 0,94)*	

Aanhoudende toename van 20% in 9-HPT gedurende ten minste 3 maanden, percentage patiënten	19,0%	19,6%
Hazardratio (95%-BI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Aanhoudende 20% toename in T25-FW gedurende ten minste 3 maanden, percentage patiënten	41,1%	49,6%
Hazardratio (95%-BI)	0,77; (0,64, 0,92)	
6-maanden CDI, percentage patiënten	8,6%	4,5%
Hazardratio (95%-BI)	1,88; (1,10, 3,21)	
MRI-eindpunt		
Nieuwe en/of groeiende T2-hyperintense laesies per jaar	1,8	2,9
Relatief risico	0,62; (0,43, 0,90)	

* Multipliciteit-gecontroleerd, statistisch significant

CDP = bevestigde invaliditeitsprogressie; CDI = bevestigde invaliditeitsverbetering

Afbeelding 1: Studie EFC16645 (HERCULES) - Kaplan-Meier-plot van cumulatieve incidentie van aanvang van 6 maanden CDP - ITT-populatie



Tolebrutinib liet een algeheel voordeel op de tijd tot aanvang van 6 maanden CDP zien bij patiënten met of zonder baseline T1 Gd-aankleurende laesies, ondanks numerieke verschillen in grootte van de verkregen behandelingseffecten. Het behandelingseffect van tolebrutinib op de tijd tot aanvang van 6 maanden CDP in de subgroep van patiënten met baseline T1 Gd-aankleurende laesies (d.w.z. actieve SPMS) (N = 142) (risicoreductie 65%, HR 0,35 [95%-BI 0,18, 0,66]) was numeriek groter in vergelijking met die in de subgroep van patiënten zonder baseline T1 Gd-aankleurende laesies (d.w.z. niet-actieve SPMS) (N = 989) (risicoreductie 22%, HR 0,78 [95%-BI 0,60, 1,01]).

De studies EFC16033 (GEMINI I) en EFC16034 (GEMINI II) waren gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, actief gecontroleerde studies met teriflunomide bij patiënten met relapsing multipale sclerose (RMS). Ongeveer 99% van de geïncludeerde patiënten kreeg de diagnose RRMS en ongeveer 1% SPMS. Beide studies hebben hun primair eindpunt, namelijk het aantonen van een statistisch significante verbetering in de jaarlijkse relapsepercentages (ARR) in vergelijking met teriflunomide, niet bereikt.

Een vooraf gespecificeerde analyse van gegevens gecombineerd uit beide onderzoeken toonde een relatieve risicoreductie van 29% in 6 maanden bevestigde invaliditeitsverslechtering (*confirmed disability worsening* - CDW) voor tolebrutinib in vergelijking met teriflunomide (HR 0.71 [95%-BI 0.53, 0.95]), waarbij 77,9% van de voorvallen van 6 maanden CDW progressie onafhankelijk van relapseactiviteit (PIRA) vertegenwoordigde, gedefinieerd door de afwezigheid van beoordeelde relapsen binnen 90 dagen vóór of na het begin van de invaliditeitsverslechtering.

Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cenrifki in alle subgroepen van pediatriische patiënten met multipelle sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tolebrutinib werd onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met MS. Bij doses van 5 tot 60 mg namen de gemiddelde C_{max} - en AUC-waarden van tolebrutinib meer dan dosisproportioneel toe, terwijl bij doses van 60 tot 300 mg een nagenoeg dosisproportionele toename werd waargenomen. Bij de aanbevolen dosis van 60 mg per dag bij een maaltijd waren de gemiddelde *steady state* (% variatiecoëfficiënt [CV]) en C_{max} voor tolebrutinib respectievelijk 29,6 (60%) ng•u/ml en 9,94 (62%) ng/ml en voor M2-metabooliet respectievelijk 84,6 (62%) ng•u/ml en 27,5 (59%) ng/ml. M2-metabooliet circuleert met een blootstelling variërend van 2,4 tot 6,5 keer hoger dan de ouderverbinding en vertoont een vergelijkbare covalente bindingssterkte op nanomolair niveau op BTK als tolebrutinib.

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van tolebrutinib na een enkelvoudige orale dosis van 60 mg ingenomen bij de maaltijd bedroeg 10,3% en was ongeveer tweemaal hoger dan in nuchtere toestand. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 60 mg bij gevoede toestand leidde tot een toename van de blootstelling aan tolebrutinib met een factor 1,77 zonder toename van de blootstelling aan M2-metabooliet. De mediane tijd om C_{max} van tolebrutinib en metabooliet M2 te bereiken was ongeveer 1,3 uur in alle onderzochte populaties.

Distributie

Het steady-state distributievolume van tolebrutinib bedroeg ongeveer 255 l. De *in vitro* ongebonden fractie van tolebrutinib en de metabooliet M2 varieerde van respectievelijk 11,1 tot 12,5% en van 8,65 tot 38%. Bij gezonde proefpersonen verschijnen tolebrutinib en de M2-metabooliet in het cerebrospinaal vocht (CSF) met een gemiddelde CSF-plasmaverhouding tot respectievelijk 1,16 en 0,45.

Metabolisme

Tolebrutinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A4. De M2-metabooliet wordt uitsluitend via CYP2C8 gevormd uit tolebrutinib en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4/5 en in mindere mate door CYP2D6. De metabooliet M2 circuleert met een blootstelling die 2,4 tot 6,5 keer hoger is dan de ouderverbinding en vertoont een vergelijkbare covalente bindingssterkte op nanomolair niveau op BTK als tolebrutinib.

Eliminatie

Na enkelvoudige doseringen tot 300 mg en herhaalde doseringen tot 240 mg waren de terminale halfwaardetijden voor tolebrutinib en metabooliet M2 vergelijkbaar (4,4 tot 7,8 uur) en varieerden niet op basis van de dosis na enkelvoudige en herhaalde eenmaaldaagse toediening, zonder meetbare accumulatie na herhaalde toediening.

Uitscheiding

Na een enkele dosis van 60 mg radioactief gelabeld tolebrutinib bij gezonde proefpersonen, werd meer dan 90% van de dosis binnen 216 uur teruggevonden, met de meerderheid (85%) van radioactiviteit binnen 72 uur. Van de dosis werd 78% teruggevonden in de ontlasting en 14% in de urine.

Ongewijzigde tolebrutinib vertegenwoordigde 3,8% van de radioactief gelabelde uitgescheiden dosis in de ontlasting en geen in de urine.

Kenmerken in specifieke groepen patiënten

Geslacht, lichaamsgewicht, ras en ouderen

Op basis van beschrijvende statistiek over waargenomen farmacokinetische concentraties bij patiënten, hadden geslacht, leeftijd (over het bereik van 18 tot en met 76 jaar), lichaamsgewicht (over het bereik van 37 tot 143 kg) en ras geen significant effect op de farmacokinetiek van tolebrutinib.

Verminderde nierfunctie

Na een enkele orale dosis van 60 mg tolebrutinib onder gevoede omstandigheden bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR minder dan 30 ml/min) die geen dialyse nodig hadden, waren de totale en niet-gebonden C_{max} en AUC van tolebrutinib bij deelnemers iets hoger ($\leq 1,6$ -voudig) in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. De totale en niet-gebonden C_{max} van metaboliet M2 waren vergelijkbaar en de AUC was iets hoger ($\leq 1,2$ -voudig). Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Tolebrutinib is niet onderzocht bij patiënten die dialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Na een enkele orale dosis van 60 mg tolebrutinib onder gevoede omstandigheden bij proefpersonen met een licht verminderde leverfunctie waren de totale en niet-gebonden AUC van tolebrutinib en van metaboliet M2 vergelijkbaar (tussen 0,87-voudig en 1,26-voudig). Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de effecten van een matig of ernstig verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van tolebrutinib te onderzoeken. Tolebrutinib is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis en bij patiënten met baseline serumwaarden van ALAT of ASAT hoger dan 1,5 x ULN, alkalische fosfatase hoger dan 2 x ULN (tenzij verklaard door een stabiele chronische leveraandoening) of totaal bilirubine hoger dan 1,5 x ULN (tenzij het gevolg van het syndroom van Gilbert of een niet-levergerelateerde aandoening) (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij ratten werd dosisbeperkende toxiciteit waargenomen in het 6 maanden durende toxiciteitsonderzoek naar orale tolebrutinib, bestaande uit effecten op het immuunsysteem (verminderde antigeenrespons en verhoogde gevoeligheid voor rectale parasieten), bloeding in verschillende weefsels en organen (waaronder intraoculaire bloeding) en huidlaesies. Microscopische bevindingen in de alvleesklier (fibrose, chronische ontsteking en bloedingen) correleerden met soortspecifieke pancreastoxiciteit van BTK-remmers bij ratten. Over het algemeen werden toxiciteiten waargenomen bij de laagste toegediende dosis die overeenkomt met 23 en 29 keer de steady-state AUC bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD), bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

In een specifiek 6 maanden durend toxiciteitsonderzoek met orale toediening van de M2-metaboliet aan ratten werden vergelijkbare toxiciteiten als die van tolebrutinib waargenomen bij de laagste toegediende dosis, wat overeenkomt met 6- en 12-maal de steady-state AUC van metaboliet M2 bij de MRHD van tolebrutinib bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

In de 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie met tolebrutinib bij ratten traden bloedingen, huidlaesies, effecten op het immuunsysteem en pancreasbevindingen op bij de laagste dosis die werd toegediend, wat overeenkomt met 1,2 en 4,4 keer de steady-state AUC bij de MRHD, bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Verhoogde mortaliteit trad op bij mannelijke ratten bij blootstellingen van 10 keer steady-state AUC bij de MRHD, met name als gevolg van premature euthanasie als gevolg van ernstige intraoculaire bloedingen. Samengevat geven deze bevindingen aan dat langdurige behandeling met tolebrutinib de blootstellingsmarge voor toxiciteiten lijkt te verlagen voor het klinisch relevante aandachtsgebied.

In het 9 maanden durende toxiciteitsonderzoek naar tolebrutinib bij honden werd een niet-schadelijke verhoogde bloedingsneiging waargenomen in meerdere organen vanaf 15 keer de steady-state AUC bij de MRHD.

Genotoxisch en carcinogeen potentieel

Op basis van conventionele *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken werd er geen genotoxisch of carcinogeen potentieel waargenomen voor tolebrutinib of de M2-metabooliet.

Voortplantingstoxiciteit

Er werden geen effecten van tolebrutinib op de reproductieve, embryofoetale en pre-/postnatale ontwikkeling waargenomen bij ratten en konijnen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de blootstelling bij de mens (>100 keer de steady-state AUC bij de MRHD).

Dosisafhankelijke onvolledige hyoïdossificatie werd echter waargenomen bij klinisch relevante blootstelling van de M2-metabooliet in het embryofoetale ontwikkelingsonderzoek van tolebrutinib bij konijnen (< 1,3 keer de steady-state AUC van metabooliet M2 bij de MRHD van tolebrutinib). De menselijke relevantie is onbekend.

Er werden geen biologisch betekenisvolle effecten van de M2-metabooliet waargenomen na directe orale toediening in vruchtbaarheids- of pre- en postnatale ontwikkelingsstudies bij ratten bij klinisch relevante blootstellingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose
Titaandioxide
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide rood (E172)
Macrogol - polyethyleenglycol (400)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polyamide/aluminium/poly(vinylchloride) – aluminium in mapjes (7 of 28 filmomhulde tabletten) en verpakt in dozen met 7, 28 en 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 km 22
Scoppito
67019
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Cenrifki in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van het educatieve programma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op het minimaliseren van het risico op geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI).

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Cenrifki op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten die naar verwachting Cenrifki zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang hebben tot of voorzien worden van het volgende onderwijspakket:

- Educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP's)
- Educatiemateriaal voor patiënten

1. Educatief materiaal voor HCP's:

- Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).
- Handleiding voor voorschrijvende artsen.

1.1. Handleiding voor voorschrijvende artsen:

De **handleiding voor voorschrijvende artsen** bevat de volgende belangrijke elementen:

- Lijst met contra-indicaties.
- Relevante informatie over het risico op leverschade door medicatie, de controle en het voorkomen en behandelen ervan:
 - Achtergrond:
 - o Klinisch significante DILI is gemeld in klinische fase 3-studies naar tolebrutinib, waaronder één patiënt die leverfalen kreeg dat resulteerde in een transplantatie en die vervolgens overleed als gevolg van een post-transplantatiecomplicatie.
 - o Incidentie van gevallen van verhoogde serumwaarde van alanineaminotransferase (ALAT) in klinische studies, in overeenstemming met SmPC-informatie.
 - o Alle gevallen van ALAT-verhogingen > 20 x de bovengrens van normaal (ULN) of ALAT-verhogingen > 3 x ULN met gelijktijdige bilirubineverhogingen > 2 x ULN traden op binnen 12 weken na aanvang van de behandeling met tolebrutinib.
 - o Rechtvaardiging voor de wekelijkse controle gedurende de eerste 12 weken.
 - Het opstarten van de behandeling:
 - o Verkrijg serumwaarden van transaminasen en totale bilirubine vóór aanvang van de behandeling en daarna wekelijks in de eerste 12 weken, maandelijks in maand 4 tot 12, daarna om de 6 maanden tussen maand 12 en 24 tijdens behandeling met tolebrutinib:
 - ~ Overweeg extra controle wanneer tolebrutinib wordt toegediend met andere mogelijk hepatotoxische middelen.
 - Tijdens de behandeling:
 - o Volg de aanbevolen acties (inclusief behandelingswijzigingen) voor de behandeling van verhoogde transaminasen en symptomen die wijzen op leverdisfunctie.
 - o Vermijd het gebruik van kruidengeneesmiddelen of voedingssupplementen met mogelijke hepatotoxiciteit.
- Belangrijke informatie voor de patiënt:
 - Geef de patiëntengids aan de patiënt en informeer de patiënt dat er een patiëntenkaart in de verpakking zit en dat de patiënt deze kaart tijdens de behandeling altijd bij zich moet dragen.
 - Informeer de patiënt over het belang van het uitvoeren van de onderzoeken naar serumwaarden van transaminasen en totale bilirubine vóór aanvang van de behandeling en daarna wekelijks in de eerste 12 weken, maandelijks in maand 4 tot 12, daarna om de 6 maanden tussen maand 12 en 24 tijdens de behandeling met tolebrutinib.
 - Informeer de patiënt over klachten en verschijnselen van DILI.
 - Informeer de patiënt over het belang om de voorschrijver te waarschuwen in geval van verhoogde leverenzymen.
 - Informeer de patiënt over het belang om de voorschrijver te waarschuwen bij klachten van DILI.

- Instrueer de patiënt om de voorschrijver meteen te informeren in geval van een gemiste leverfunctietest.
- Instrueer de patiënt om het gebruik van kruidengeneesmiddelen of voedingssupplementen met mogelijke hepatotoxiciteit tijdens de behandeling te vermijden.

2. Educatief materiaal voor patiënten

- Bijsluiter
- Patiëntengids
- Patiëntenkaart

2.1. Patiëntengids:

De patiëntengids bevat de volgende belangrijke elementen:

- Een aanbeveling om de bijsluiter en de patiëntengids te lezen voordat de behandeling wordt gestart.
- Een beschrijving van het risico op DILI.
- Een beschrijving van de klachten en verschijnselen van DILI.
- Een beschrijving van de beste handelwijze als klachten en verschijnselen van DILI zich voordoen.
- Het belang en de noodzaak om onderzoeken naar serumwaarden van transaminasen en totale bilirubine uit te voeren vóór aanvang van de behandeling, daarna wekelijks in de eerste 12 weken en maandelijks in maand 4 tot 12 en daarna om de 6 maanden tussen maand 12 en 24 tijdens de behandeling met tolebrutinib.
- Informeer de voorschrijver meteen in geval van een gemiste leverfunctietest.

2.2. Patiëntenkaart:

De patiëntenkaart (inbegrepen in elke verpakking, samen met de bijsluiter) stemt overeen met de productinformatie en bevat de volgende belangrijke elementen:

- Herinner de patiënt eraan dat tolebrutinib ernstige leverproblemen kan veroorzaken en dat strikte naleving van regelmatige controle van de leverfunctie vereist is.
- Symptomen zijn onder meer moe zijn, misselijk zijn, overgeven, buikpijn, koorts, huiduitslag of jeuk van de huid, geen zin of interesse in eten, donkere urine of geel worden van huid of ogen.
- Roep meteen medische hulp of advies in als er symptomen van leverproblemen optreden.
- Vermeld de contactgegevens van de voorschrijvend arts.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cenrifki 60 mg filmomhulde tabletten
tolebrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg tolebrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

EU/1/25/2011/001 (7 filmomhulde tabletten)
EU/1/25/2011/002 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/25/2011/003 (98 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cenrifki 60 mg filmomhulde tabletten
tolebrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 60 mg tolebrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

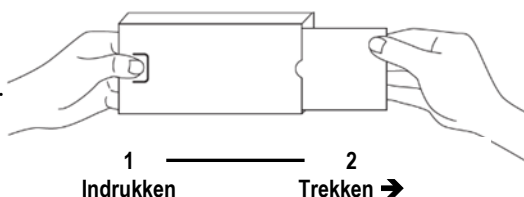
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitleg voor openen:

Druk in op 1 en trek op hetzelfde moment aan 2.

Houd hier ingedrukt

Trek de blisterkaart eruit



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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

EU/1/25/2011/001 (7 filmomhulde tabletten)
EU/1/25/2011/002 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/25/2011/003 (98 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cenrifki 60 mg filmomhulde tabletten
tolebrutinib

Oraal gebruik

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Kalenderdagen

Maandag

Dinsdag

Woensdag

Donderdag

Vrijdag

Zaterdag

Zondag

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

ALUMINIUMFOLIE VAN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cenrifki 60 mg filmomhulde tabletten
tolebrutinib

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Patiëntenkaart

Voorkant van de kaart

Patiëntenkaart - Cenrifki (tolebrutinib)

Deze kaart bevat belangrijke informatie over tolebrutinib. **Draag de kaart altijd bij u.**

Lees de bijsluiter en patiëntengids heel goed door voor gebruik.

Dit geneesmiddel kan ernstige leverproblemen veroorzaken. Uw arts moet controleren of uw lever goed werkt. U moet de volgende bloedonderzoeken laten uitvoeren:

- **Voorafgaand aan de start van de behandeling**
- **1 keer per 7 dagen** gedurende de eerste 12 weken,
- **Maandelijks** in maand 4 tot 12,
- **Elke 6 maanden** tussen maand 12 en 24.

Lees de bijsluiter voor aanvullende veiligheidsinformatie.

Achterkant van de kaart

Klachten en verschijnselen van leverproblemen:

Vertel het uw arts meteen als u klachten heeft zoals moe zijn, misselijk zijn, overgeven, buikpijn, koorts, huiduitslag of jeuk, geen zin of interesse in eten, donkere urine of geel worden van huid of ogen.

Andere geneesmiddelen, waaronder supplementen:

Gebruikt u naast Cenrifki nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Doe dit vooral bij geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op uw lever, waaronder kruidengeneesmiddelen en voedingssupplementen. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts.

Naam voorschrijvend arts:

Telefoonnummer voorschrijvend arts:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cenrifki 60 mg filmomhulde tabletten tolebrutinib

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Cenrifki bevat de werkzame stof tolebrutinib. Het is een proteïne-kinaseremmer. Dat is een soort stof die het afweersysteem aanpast.

Cenrifki wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van secundair progressieve multiple sclerose (SPMS) die geen terugval hebben gehad in de laatste 2 jaar.

Multiple sclerose (MS) tast het centrale zenuwstelsel aan. Vooral de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg. Bij MS werkt het afweersysteem (het verdedigingsmechanisme van het lichaam) niet goed. Het valt een beschermende laag rond zenuwcellen aan (deze laag heet de myelineschede). Dit veroorzaakt ontstekingen die ervoor zorgen dat de zenuwen niet goed werken. Secundair progressieve multiple sclerose (SPMS) wordt beschreven als een stadium van de ziekte dat volgt na een eerste periode van relapsing MS (RMS). Het wordt gekenmerkt door een geleidelijke, gestage verslechtering van de neurologische functie en toenemende invaliditeit.

Hoewel het niet duidelijk is hoe de werkzame stof in Cenrifki, tolebrutinib, werkt, wordt aangenomen dat het zich richt op specifieke immuuncellen in het centrale zenuwstelsel, bekend als B-cellen en microglia. Dit leidt naar verwachting tot verminderde activering van het afweersysteem en voorkomt door MS veroorzaakte ontsteking. Dit vertraagt de progressie van de ziekte.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor tolebrutinib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een matig tot ernstig probleem met uw lever.
- U heeft een ernstig verzwakt afweersysteem (bijvoorbeeld als u verworven immuundeficiëntiesyndroom (AIDS), beenmergziekte of ernstige infecties heeft die niet onder controle zijn).

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een leverziekte heeft.
- als u andere geneesmiddelen gebruikt of van plan bent te gebruiken die invloed kunnen hebben op uw lever, vooral tijdens de eerste 12 weken van de behandeling met Cenrifki. Uw arts moet misschien alternatieve opties voor die geneesmiddelen overwegen.
- als u kruidengeneesmiddelen of voedingssupplementen gebruikt of van plan bent te gebruiken. Sommige hiervan kunnen mogelijk uw lever aantasten. U moet het gebruik ervan vermijden terwijl u Cenrifki gebruikt.
- als u een infectie heeft of als het u niet lukt om van infecties af te komen (zie rubriek 2 “Infecties”).
- als u een vaccinatie krijgt (zie rubriek 2 “Vaccinaties”).
- als u een bloedingsstoornis heeft, kortgeleden een operatie heeft ondergaan of een operatie gepland heeft staan, of geneesmiddelen gebruikt die uw risico op bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 2 ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).
- als u een voorgeschiedenis heeft van onregelmatige hartslag, vooral atriumfibrilleren.
- als u gedachten heeft of heeft gehad om uzelf iets aan te doen of zelfmoord te plegen. U (of uw verzorger) moet meteen contact opnemen met uw arts als u dit soort gedachten krijgt.
- als u geneesmiddelen gebruikt die invloed kunnen hebben op de hoeveelheid van Cenrifki in uw bloed (zie rubriek 2 ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lever niet goed werkt, vooral in de eerste 12 weken. Vertel het uw arts meteen als u klachten heeft die kunnen wijzen op mogelijke leverproblemen, zoals:

- moe zijn
- misselijk zijn
- overgeven
- buikpijn
- koorts
- huiduitslag of jeuk aan uw huid
- geen zin of interesse in eten
- donkere urine
- geel worden van huid of ogen (geelzucht)

Om uw risico op leverproblemen te helpen verminderen, zal uw zorgverlener op de volgende momenten een bloedonderzoek doen om uw lever te controleren:

- voordat u begint met het gebruik van dit geneesmiddel,
- nadat u met dit geneesmiddel bent begonnen,
 - 1 keer om de 7 dagen tijdens de eerste 12 weken,
 - daarna eenmaal per maand van maand 4 tot 12,
 - daarna eenmaal per 6 maanden van maand 12 tot 24,
 - daarna zal uw zorgverlener u adviseren wanneer u toekomstige bloedonderzoeken moet plannen en hoe vaak deze moeten worden gedaan.

Moest u stoppen met het gebruik van Cenrifki door abnormale resultaten van leveronderzoeken? Of was er een onderbreking in uw behandeling van 1 jaar of langer? Dan moet u opnieuw beginnen met het hierboven beschreven schema van bloedonderzoeken wanneer u weer begint met de behandeling met Cenrifki.

Als u een gepland bloedonderzoek mist, moet u dit meteen aan uw arts vertellen en zo snel mogelijk een nieuwe afspraak voor het bloedonderzoek maken.

Infecties

- Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u een infectie heeft of als het u niet lukt om van infecties af te komen. Cenrifki kan ervoor zorgen dat u meer kans heeft op infecties. Als u een actieve infectie heeft, mag u Cenrifki pas gaan gebruiken als de infectie is verdwenen.
- Vertel het uw arts meteen als u tijdens de behandeling met Cenrifki klachten en verschijnselen van een infectie krijgt. Zoals hoesten, koorts, verstopte neus of loopneus, keelpijn of hoofdpijn. Uw arts zal u onderzoeken en kan uw behandeling tijdelijk stopzetten als u een ernstige infectie ontwikkelt.
- Geneesmiddelen die uw afweersysteem kunnen verzwakken (zoals immunosuppressiva), kunnen uw risico op infecties verhogen wanneer ze samen met Cenrifki worden gebruikt (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'). Uw arts zal u adviseren over de beste aanpak als u dit soort geneesmiddelen moet gebruiken tijdens de behandeling met Cenrifki.

Vaccinaties

- Vertel het uw arts als u kortgeleden een vaccin heeft gekregen of in de nabije toekomst een vaccin gaat krijgen.
- U moet vaccinaties met levende of verzwakte vaccins vermijden tijdens de behandeling met Cenrifki, omdat u hierdoor meer kans heeft op infecties (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- Als u een levend of verzwakt vaccin nodig heeft, moet het minimaal 2 maanden voordat u met de behandeling met Cenrifki begint, worden toegediend.
- Cenrifki kan invloed hebben op hoe goed niet-levende vaccins werken. Uw arts kan u adviseren om alle aanbevolen niet-levende vaccinaties te laten uitvoeren voordat u begint met de behandeling met Cenrifki.

Patiëntengids

Uw arts zal u een patiëntengids geven met belangrijke veiligheidsinformatie die u moet weten wanneer u een behandeling met Cenrifki krijgt. Het is belangrijk dat u deze gids leest.

Patiëntenkaart

Er zit een patiëntenkaart in deze verpakking. Lees de kaart heel goed door, houd deze tijdens de behandeling altijd bij u en laat deze zien aan elke zorgverlener die betrokken is bij uw zorg.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Cenrifki zijn bij deze groep niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cenrifki nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Waaronder geneesmiddelen op medisch voorschrift, geneesmiddelen die zonder voorschrift zijn verkregen, kruidengeneesmiddelen en voedingssupplementen. Cenrifki kan invloed hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop dit middel werkt. Geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen of voedingssupplementen die schadelijk kunnen zijn voor de lever, kunnen de kans op leverschade verhogen wanneer ze samen met Cenrifki worden ingenomen (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Vertel het uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kortgeleden heeft gebruikt, voordat u dit middel gaat gebruiken.

Geneesmiddelen die de hoeveelheid Cenrifki in uw bloed kunnen verhogen, wat uw kans op bijwerkingen kan vergroten. Voorbeelden hiervan zijn:

- Gemfibrozil – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om cholesterol te verlagen
- Deferasirox – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om ijzerstapeling te behandelen
- Letermovir – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om virale infecties na beenmergtransplantatie te voorkomen
- Selpercatinib – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bepaalde soorten kanker te behandelen

Geneesmiddelen die de hoeveelheid Cenrifki in uw bloed kunnen verlagen, waardoor Cenrifki mogelijk minder goed werkt. Voorbeelden hiervan zijn:

- Sint-janskruid – een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen
- Rifampicine, nafcilline – antibiotica die worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- Carbamazepine, fenytoïne – geneesmiddelen die worden gebruikt om epilepsie en zenuwpijn te behandelen
- Efavirenz, etravirine – geneesmiddelen die worden gebruikt om hiv-infectie te behandelen
- Bosentan – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk in de longen te behandelen

Geneesmiddelen die uw bloed kunnen verdunnen, wat uw kans op bloeding kan vergroten.

Voorbeelden hiervan zijn:

- Warfarine, heparine, apixaban, rivaroxaban, edoxaban – geneesmiddelen die bloedstolsels voorkomen (anticoagulantia)
- Clopidogrel, ticagrelor, prasugrel – geneesmiddelen die voorkomen dat bloedplaatjes samenklonteren (bloedplaatjesremmers)

Geneesmiddelen die uw risico op infecties kunnen verhogen. Voorbeelden hiervan zijn:

- Geneesmiddelen die uw afweersysteem kunnen verzwakken – immunosuppressiva zoals mycofenolaatmofetil, cyclofosfamide of azathioprine, net zoals geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van ontstekingen zoals ziekteverhogende antireumatische geneesmiddelen (DMARD's) of langdurige corticosteroiden (zie rubriek 2 'Infecties').
- Levende of verzwakte vaccins – zoals waterpokkenvaccin, poliovaccin (via de mond) of griepvaccin als neusspray (zie rubriek 2 'Vaccinaties').

Geneesmiddelen waarvan de hoeveelheden in uw bloed kunnen toenemen wanneer ze samen met Cenrifki worden ingenomen, wat het risico op bijwerkingen kan verhogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit soort geneesmiddelen samen met Cenrifki worden gebruikt. Voorbeelden hiervan zijn:

- Cyclosporine en tacrolimus – geneesmiddelen die worden gebruikt om immunoreacties te verminderen en orgaanafstoting te voorkomen
- Digoxine – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om abnormaal hartritme of abnormale hartaandoeningen te behandelen

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is niet veel informatie over het gebruik van Cenrifki tijdens de zwangerschap bij mensen. Een risico voor uw ongeboren kind kan niet volledig worden uitgesloten. Daarom wordt Cenrifki niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen voorbehoedsmiddelen gebruiken.

Het is niet bekend of Cenrifki in de moedermelk terecht komt. Een risico voor baby's die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, bespreek dit dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U en uw arts moeten beslissen of u

borstvoeding moet geven terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal rekening houden met de voordelen van borstvoeding voor uw baby en de voordelen van deze behandeling voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cenrifki heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen.

Cenrifki bevat lactose

Cenrifki bevat lactose (een soort suiker). Heeft uw arts u verteld dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met Cenrifki moet worden gestart en onder toezicht gehouden worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.

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

Cenrifki is verkrijgbaar als tablet die via de mond wordt ingenomen. De aanbevolen dosis is 60 mg, 1 keer per dag in te nemen bij een maaltijd, het liefst iedere dag op hetzelfde tijdstip. Uw arts zal uw leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling met Cenrifki. Afhankelijk van de resultaten van deze leverfunctieonderzoeken kan uw behandeling tijdelijk worden onderbroken of definitief worden stopgezet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Cenrifki heeft ingenomen, neem dan contact op met een arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in. Neem geen dubbele dosis om een gemiste dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Cenrifki en pas uw dosis niet aan zonder eerst met uw arts te praten. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen:

Cenrifki kan ervoor zorgen dat uw lever niet goed werkt (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Vertel het uw arts als u klachten heeft zoals moe zijn, misselijk zijn, overgeven, buikpijn, koorts, huiduitslag of jeuk van uw huid, geen zin of interesse in eten, donkere urine of geel worden van huid of ogen.

Cenrifki kan uw kans op het ontwikkelen van infecties verhogen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Dit geneesmiddel kan een infectie van de borst (bronchitis) of longen (longontsteking) veroorzaken. Vertel het uw arts als u klachten van infectie heeft of krijgt, zoals hoesten, koorts, verstopte neus of loopneus, keelpijn en hoofdpijn.

Andere bijwerkingen:

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

- COVID-19

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

- Griep
- Kleine rode of paarse vlekken veroorzaakt door bloeding in de huid (petechiën).
- Meer kans op blauwe plekken
- Buikpijn (abdominale pijn)
- Hevige menstruatiebloeding
- Blauwe plekken (kneuzing)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren beneden 30°C.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is tolebrutinib. Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg tolebrutinib. De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, hypromellose, crospovidon (type A), magnesiumstearaat, titaniumdioxide, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), macrogol-polyethyleenglycol (400) (zie rubriek 2 'Cenrifki bevat lactose').

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

60 mg filmomhulde tablet: oranje, druppelvormige, filmomhulde tablet van 12,7 mm lang, gegraveerd met "60" aan één kant.

Uw geneesmiddel wordt geleverd in de volgende verpakkingsgrootten:

Verpakkingen van 7 filmomhulde tabletten in 1 aluminium-aluminium blisterverpakking verzegeld in een kartonnen mapje.

Verpakkingen van 28 filmomhulde tabletten in 2 aluminium-aluminium blisterverpakkingen (elk met 14 tabletten) verzegeld in een kartonnen mapje.

Verpakkingen van 98 filmomhulde tabletten in 7 aluminium-aluminium blisterverpakkingen (elk met 14 tabletten) verzegeld in een kartonnen mapje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 km 22
Scoppito
67019
Italië

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Vanuit het buitenland: +49 69 305 70 13

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

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