

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg tolebrutinib.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 140 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Oransje, dråpeformet tablett som er 12,7 mm i lengde, preget med "60" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Cenrifki er indisert til behandling av voksne pasienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) som ikke har hatt attakker i løpet av de siste 2 årene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres og følges opp av lege med erfaring i behandling av multipel sklerose.

Dosering

Anbefalt dose er 60 mg oralt én gang daglig sammen med et måltid. Overvåking av leverfunksjonen skal utføres før og under behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosejusteringer ved forhøyede aminotransferaser

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for dosejustering og overvåking hos pasienter som utvikler økte transaminaser under behandling (se pkt. 4.4).

Tabell 1: Dosejustering og overvåking ved økte transaminaser

Laboratoriefunn	Behandlingsmodifikasjoner
<ul style="list-style-type: none"> ALAT[†] eller ASAT[†] > 3 x og ≤ 5 x ULN[†] med kliniske symptomer[‡] ELLER med samtidig totalbilirubin > 2 x ULN 	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt behandlingen. Gjenta laboratorieprøver hver 2.-3. dag inntil ALAT eller ASAT er nedadgående og overvåk ukentlig inntil ALAT eller ASAT er < 1,5 x ULN. Undersøk for å identifisere sannsynlige årsaker.
<ul style="list-style-type: none"> ALAT eller ASAT > 5 x ULN 	<p>Hvis en annen årsak enn legemiddelindusert leverskade (DILI) identifiseres, kan gjenopptak av behandling vurderes når ALAT eller ASAT reduseres til < 1,5 x ULN. Ved gjenopptak av behandling, hvis ALAT eller ASAT blir > 3 x ULN, skal behandlingen seponeres permanent.</p> <p>Hvis ingen annen årsak til DILI identifiseres:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlingen skal seponeres permanent hvis noen av følgende oppstod som den initiale hendelsen: <ul style="list-style-type: none"> ALAT eller ASAT > 8 x ULN ALAT eller ASAT > 5 x ULN i mer enn 2 uker ALAT eller ASAT > 3 x ULN og totalbilirubin > 2 x ULN Fortsett behandling som klinisk indisert dersom kriteriene ovenfor ikke er oppfylt.

[†] ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, ULN = øvre normalgrense

[‡] Fatigue, kvalme, oppkast, abdominalsmerter eller abdominal ømhet, feber, utslett, anoreksi, gulsott og/eller eosinofili

Glemt dose

Hvis en dose glemmes på planlagt tidspunkt, ta dosen så snart som mulig samme dag. Ikke ta dobbel dose neste dag for å kompensere for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på deskriptiv statistikk for observerte farmakokinetiske konsentrasjoner, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), men forsiktighet må utvises ved oppstart av behandling hos disse pasientene. Tolebrutinib er kontraindisert hos pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) til alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon og hos pasienter med baseline serum ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN, alkalisk fosfatase > 2 x ULN (med mindre det forklares av en stabil kronisk leversykdom) eller totalbilirubin > 1,5 x ULN (med mindre det skyldes Gilberts syndrom eller ikke-leverrelatert sykdom) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er svært begrensede data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, derfor bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) kun behandles med tolebrutinib dersom fordelene oppveier risikoen, og pasientene bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det er ingen tilgjengelige data for pasienter som er i dialyse. (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Cenrifki hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk. Cenrifki skal tas sammen med et måltid, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Svelg tablettene hele med vann (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med baseline serum-ALAT eller -ASAT > 1,5 x ULN, alkalisk fosfatase > 2 x ULN (med mindre det forklares av en stabil kronisk leversykdom) eller totalbilirubin > 1,5 x ULN (med mindre det skyldes Gilberts syndrom eller ikke-leverrelatert sykdom) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Pasienter med alvorlig immunsvikt (f.eks. ervervet immunsviktsyndrom (aids), benmargssykdom eller alvorlige, ukontrollerte aktive infeksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Legemiddelindusert leverskade (DILI)

Klinisk signifikant DILI, inkludert akutt leversvikt som resulterte i transplantasjon og/eller død, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Brutons tyrosinkinasehemmere (BTK-hemmere) i kliniske studier, inkludert tolebrutinib (se pkt. 4.8). Pasienter med preeksisterende leversykdom og pasienter som tar andre levertoksiske legemidler, plantebaserte legemidler eller kosttilskudd kan ha økt risiko for å utvikle DILI når de tar tolebrutinib. Samtidig bruk av tolebrutinib med andre levertoksiske legemidler skal foretas med forsiktighet, spesielt under de første 12 ukene med administrering, og behandlingsalternativer til disse legemidlene bør vurderes dersom det er mulig. Bruk av potensielt levertoksiske plantebaserte legemidler eller kosttilskudd bør unngås under behandling med tolebrutinib. Tolebrutinib er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Sikkerhetstiltak som må tas for å redusere risikoen for alvorlig leverskade:

Ikke start tolebrutinib hos pasienter med preeksisterende akutt eller kronisk leversykdom, eller hos de med baseline serum-ALAT eller -ASAT > 1,5 x ULN, alkalisk fosfatase > 2 x ULN (med mindre det forklares av en stabil kronisk leversykdom) eller totalbilirubin > 1,5 x ULN (med mindre det skyldes Gilberts syndrom eller ikke-leverrelatert sykdom).

For å redusere risikoen for signifikant eller irreversibel DILI, utfør blodprøver for ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin før oppstart, deretter ukentlig de første 12 ukene og månedlig i måned 4 til 12 etter oppstart av behandling. Mellom måned 12 og 24, utfør overvåking hver 6. måned. Deretter kan periodisk overvåking utføres etter behov. Ukentlig overvåking bør startes på nytt etter behandlingsavbrudd på grunn av økte transaminaser eller på grunn av opphold i behandling på 1 år eller mer. Overvåk serumtransaminaser og bilirubin under behandling, spesielt hos pasienter som utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon som fatigue, kvalme, oppkast, smerter eller ømhet i øvre høyre kvadrant av abdomen, feber, utslett, anoreksi eller gulsott og/eller eosinofili. Vurder ytterligere overvåking når Cenrifki gis sammen med andre potensielt levertoksiske legemidler. Hvis DILI mistenkes å være indusert av tolebrutinib, seponer behandlingen. Hvis leverskade indusert av tolebrutinib er usannsynlig fordi en annen sannsynlig årsak er funnet, kan gjenopptak av behandling vurderes når ALAT eller ASAT reduseres til < 1,5 x ULN. Sett behandlingen på pause eller seponer behandlingen permanent hvis ingen alternative årsaker til DILI identifiseres (se pkt. 4.2).

Helsepersonell må være kjent med opplæringsmaterialet som er utarbeidet for håndtering av risikoen for DILI, inkludert overvåking av leverfunksjonen. Forskrivere må gi pasientveiledningen til hver pasient/omsorgsperson og informere dem om viktigheten av å overholde planlagt

laboratorieovervåking, tegn og symptomer på DILI, og hva de skal gjøre hvis de opplever tegn på DILI. Forskrivere må også informere pasientene om at et pasientkort er inkludert i pakningen, og at pasientene skal ha med seg dette kortet til enhver tid under behandlingen, slik at de kan vise det til annet helsepersonell som er involvert i behandlingen deres.

Infeksjoner

Tolebrutinib kan gjøre pasienter mer mottakelige for infeksjoner. Pasienter med aktive akutte eller kroniske infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, skal ikke starte behandling før infeksjonen(e) er borte. Overvåk pasienter for tegn og symptomer på infeksjon, evaluer umiddelbart og behandle på hensiktsmessig måte. Hvis en pasient utvikler alvorlig infeksjon, bør det vurderes å avbryte behandling med tolebrutinib, og nytte og risiko bør revurderes før gjenoppstart av behandlingen. Tolebrutinib er kontraindisert hos pasienter med alvorlig immunsvikt, benmargssykdom eller alvorlige, ukontrollerte aktive infeksjoner (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med immunsuppressiva

Sikkerheten ved samtidig bruk av immunsuppressiva med tolebrutinib er ikke undersøkt. Det ble imidlertid observert høyere infeksjonsrater når tolebrutinib ble brukt samtidig med immunsuppressiva, inkludert kortikosteroider. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av andre immunsuppressive legemidler med tolebrutinib. Dataene er ikke konkluderende med hensyn til om samtidig bruk av steroider for symptomatisk behandling av attakker var assosiert med økt risiko for infeksjoner (se pkt. 4.5).

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende svekkede eller levende vaksiner etter behandling med tolebrutinib er ikke undersøkt. Bruk av levende svekkede eller levende vaksiner kan imidlertid medføre risiko for infeksjoner og må derfor unngås. Hvis levende svekkede eller levende vaksiner er nødvendig, bør de administreres minst 2 måneder før oppstart av behandling med tolebrutinib. På grunn av sin virkningsmekanisme på B-cellefunksjonen, kan tolebrutinib påvirke immunresponsen på ikke-levende vaksiner. Når det er mulig, skal alle alderstilpassede ikke-levende vaksinasjoner fullføres i henhold til gjeldende vaksinasjonsretningslinjer før oppstart av behandling med tolebrutinib (se pkt. 4.5).

Blødninger

Tilfeller av blødninger har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tolebrutinib (se pkt. 4.8). De hyppigst rapporterte blødningene var mukokutane manifestasjoner inkludert petekkier, kontusjoner, økt tendens til blåmerker og kraftig menstruasjonsblødning. De fleste tilfellene var milde. Ingen blødninger var forbundet med trombocytopeni. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på blødning, inkludert petekkier, blåmerker og uvanlig blødning. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med blødningsforstyrrelser, kjent blodplatedysfunksjon, blodplatetall under 150 000/mikroliter eller ved samtidig bruk av tolebrutinib og antikoagulantia, blodplatehemmende midler eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen (se pkt. 4.5). Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, skal overvåkingsfrekvensen for tegn og symptomer på blødning økes. Ved planlegging av kirurgiske inngrep, skal fordeler og risiko ved å pause behandlingen med tolebrutinib i 3 til 7 dager både før og etter inngrepet vurderes, med hensyn til inngrepets art og blødningsrisikoen. Avhengig av blødningens alvorlighetsgrad, skal tolebrutinib avbrytes eller seponeres og egnet symptomatisk behandling skal gis.

Maligniteter

Det synes ikke å være økt risiko for malignitet med tolebrutinib basert på erfaring fra kliniske studier. Sekundære primære maligniteter har imidlertid blitt rapportert hos kreftpasienter behandlet med BTK-hemmere, hvor den vanligste typen var ikke-melanom hudkreft.

Atrieflimmer/atrieflutter

Atrieflimmer/atrieflutter har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tolebrutinib. Pasienter med tidligere hjertearytmier, spesielt atrieflimmer/atrieflutter, og de med risikofaktorer for å utvikle atrieflimmer (slik som hjertesvikt eller hypertensjon) kan ha økt risiko. Det skal overvåkes for tegn og symptomer på atrieflimmer/atrieflutter inkludert palpitasjoner, svimmelhet, kortpustethet eller ubehag i brystet, og disse skal håndteres på hensiktsmessig måte.

Selvmodstanker og selvmordsatferd

En årsakssammenheng mellom behandling med tolebrutinib og økt risiko for selvmordstanker og selvmordsatferd har ikke blitt fastslått, men tilfeller av selvmordstanker og selvmordsatferd har blitt rapportert hos pasienter som fikk tolebrutinib. Pasienter og omsorgspersoner bør rådes til å være oppmerksomme på uvanlige endringer i humør eller atferd, eller utvikling av selvmordstanker, selvmordsatferd eller tanker om selvskading, og umiddelbart rapportere slike symptomer til helsepersonell.

Interaksjoner med moderate eller sterke CYP2C8-hemmere

Bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til CYP2C8 forventes å resultere i økte nivåer av tolebrutinib og reduserte nivåer av den aktive metabolitten M2. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av moderate eller sterke CYP2C8-hemmere med tolebrutinib unngås (se pkt. 4.5).

Interaksjoner med moderate eller sterke CYP3A/2C8-induktorer

Samtidig bruk av tolebrutinib med moderate eller sterke CYP3A/2C8-induktorer bør unngås. Hvis en moderat eller sterk CYP3A/2C8-induktor må brukes kortvarig (< 2 uker), kan behandling med tolebrutinib fortsettes. Effektene av tolebrutinib kan være redusert i denne perioden (se pkt. 4.5).

Hjelpestoff med kjent effekt

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tolebrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og i mindre grad av CYP3A4. Den aktive metabolitten M2 dannes fra tolebrutinib utelukkende via CYP2C8 og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4/5 og i mindre grad av CYP2D6.

Sterke eller moderate CYP2C8-hemmere

Samtidig administrering av en sterk CYP2C8-hemmer (gemfibrozil 600 mg to ganger daglig) økte tolebrutinib AUC og C_{max} med henholdsvis 8,4 ganger og 5,4 ganger, mens M2 AUC og C_{max} ble redusert med henholdsvis 25 ganger og 50 ganger, sammenlignet med administrering av tolebrutinib alene under ikke-fastende forhold. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av sterke CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil) eller moderate CYP2C8-hemmere (f.eks. deferasiroks, letermovir, selperkatini) med tolebrutinib unngås (se pkt. 4.4). I tilfelle en pasient har kjent langsom CYP2C8 omsetter-status (poor metaboliser) skal det utvises forsiktighet på grunn av potensielle endringer i eksponeringen for tolebrutinib og M2.

Sterke eller moderate CYP3A/2C8-induktorer

Samtidig administrering av en sterk CYP3A/2C8-induktor (rifampicin 600 mg én gang daglig) reduserte både tolebrutinib AUC og C_{max} med 6,2 ganger, mens M2 AUC og C_{max} ble redusert med henholdsvis 2,4 ganger og 1,9 ganger hos friske personer. Den moderate CYP3A/2C8-induktoren

efavirenz kan også redusere eksponeringen for tolebrutinib og M2-metabolitten. Samtidig administrering av tolebrutinib med sterke CYP3A/2C8-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt) eller moderate CYP3A/2C8-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, nafcillin) bør unngås. Hvis en moderat eller sterk CYP3A/2C8-induktor må brukes kortvarig (< 2 uker), kan behandling med tolebrutinib fortsettes (se pkt. 4.4).

Immunsuppressiva

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av andre immunsuppressive legemidler (f.eks. kronisk bruk av kortikosteroider, ikke-biologiske og biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler [DMARDS], mykofenolatmofetil, cyklofosamid, azatioprin) med tolebrutinib (se pkt. 4.4).

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende svekkede eller levende vaksiner (f.eks. varicella zoster, oral polio, nasale influensavaksiner) etter behandling med tolebrutinib er ikke undersøkt og må unngås på grunn av den potensielle risikoen for infeksjoner. Effekten av ikke-levende vaksiner kan være redusert under behandling med tolebrutinib (se pkt. 4.4).

Blodplatehemmende midler eller antikoagulantia

Forsiktighet bør utvises ved bruk av tolebrutinib samtidig med antikoagulantia (f.eks. warfarin, heparin, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) eller blodplatehemmende midler (f.eks. klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) på grunn av risikoen for blødninger. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, skal overvåkingsfrekvensen for tegn og symptomer på blødning økes (se pkt. 4.4).

Transportøsubstrater

Tolebrutinib har vist potensial til å hemme transportørene P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 og MATE1 *in vitro*. På grunn av en mulig risiko for legemiddelinteraksjoner bør forsiktighet utvises ved samtidig administrering av tolebrutinib med sensitive substrater av P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller MATE1 med et smalt terapeutisk område (f.eks. digoksin, ciklosporin, takrolimus).

Sterke CYP3A-hemmere

Ingen klinisk signifikante forskjeller i tolebrutinibs farmakokinetikk ble observert ved samtidig administrering med en sterk CYP3A-hemmer (itrakonazol 200 mg daglig). Samtidig administrering av tolebrutinib 60 mg under ikke-fastende forhold med itraconazol (200 mg én gang daglig i 4 dager) økte både tolebrutinib AUC og C_{max} med 1,88 og M2 AUC og C_{max} med 1,78. Ingen dosejustering av tolebrutinib er nødvendig ved samtidig administrering med sterke CYP3A-hemmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset data tilgjengelig på bruk av tolebrutinib hos gravide kvinner. Tolebrutinib og/eller dets metabolitter krysset placenta hos kaniner. Dyrestudier med tolebrutinib indikerer ingen reproduksjonstoksicitet. Det finnes imidlertid utilstrekkelig informasjon om den aktive metabolitten M2 og embryoføtal utvikling, og en risiko for det ufødte barnet kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Cenrifki er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er utilstrekkelig informasjon om utskillelse av tolebrutinib eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning

fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effektene av Cenrifki på fertilitet hos mennesker er ukjent. Dyrestudier med tolebrutinib og dets M2-metabolitt viste ingen uønskede effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er covid-19 (25,5 %) og øvre luftveisinfeksjoner (16,9 %) (se pkt. 4.4). Den vanligste alvorlige bivirkningen er covid-19-pneumoni (1,1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert med tolebrutinib fra de kliniske studiene er listet opp nedenfor i tabell 2. Bivirkningene er listet etter MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

MedDRA Organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Covid-19 ¹ Øvre luftveisinfeksjoner ¹	Influenza Nedre luftveisinfeksjoner og lungeinfeksjoner ¹
Karsykdommer		Økt tendens til blåmerker ² Petekkier Kontusjon
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalmerter ¹
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Kraftig menstruasjonsblødning ²
Undersøkelser		Økt alaninaminotransferase (ALAT) ³

¹ Inkluderer flere foretrukne termer.

² Samlede data fra de kliniske studiene EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II).

³ ALAT > 3 ganger ULN.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelindusert leverskade (DILI)

I den pivotale studien EFC16645 (HERCULES) ble ALAT-økninger > 3 ganger den øvre normalgrensen (ULN) observert hos 4,0 % av pasientene behandlet med tolebrutinib og 1,6 % av pasientene som fikk placebo. Blant de 754 pasientene som ble behandlet med tolebrutinib opplevde 0,5 % ALAT-økninger > 20 x ULN, og 0,3 % hadde ALAT-økninger > 3 x ULN med samtidige bilirubinøkninger > 2 x ULN, alle uten alternative årsaker til DILI og alle oppstod innen tre måneder etter oppstart av behandling med tolebrutinib. Hos de fleste pasientene gikk økningene i leverenzymene spontant tilbake uten sekveler etter permanent seponering av tolebrutinib. En pasient

utviklet leversvikt som krevde levertransplantasjon og døde senere på grunn av en komplikasjon etter transplantasjon (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

I den pivotale studien EFC16645 (HERCULES) opplevde 54,4 % av pasientene som fikk tolebrutinib infeksjoner, hvorav 5,2 % rapporterte alvorlige (grad 3 eller høyere) infeksjoner sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (2,9 %). De vanligste infeksjonsbivirkningene var covid-19 (25,5 %) og øvre luftveisinfeksjoner (16,9 %). Symptomene opphørte hos flesteparten av disse pasientene uten permanent seponering av tolebrutinib. Ett dødsfall på grunn av pneumoni (bakteriell) forekom imidlertid hos en funksjonsnedsett pasient som for sent fikk behandling og som ble behandlet med tolebrutinib 60 mg i 1,8 år (se pkt. 4.4).

Petekker, økt tendens til blåmerker, kraftig menstruasjonsblødning, kontusjoner

I den pivotale studien EFC16645 (HERCULES) opplevde 2,7 % av pasientene som ble behandlet med tolebrutinib petekker, sammenlignet med 0,3 % av de som fikk placebo, og 3,9 % av pasientene som ble behandlet med tolebrutinib opplevde kontusjoner, sammenlignet med 1,1 % av de som fikk placebo. På tvers av de kliniske studiene EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II) opplevde 1,5 % av pasientene som ble behandlet med tolebrutinib en økt tendens til blåmerker, sammenlignet med 0 % av de som fikk placebo og 0,3 % av de som fikk teriflunomid, og 1,7 % av pasientene som ble behandlet med tolebrutinib opplevde kraftig menstruasjonsblødning, sammenlignet med 0,3 % av de som fikk placebo og 1 % av de som fikk teriflunomid. 1 % av pasientene med kraftig menstruasjonsblødning utviklet også mild til moderat anemi. Ingen av tilfellene med petekker, blåmerker, kraftig menstruasjonsblødning eller kontusjon var assosiert med trombocytopeni i kliniske studier. De fleste tilfellene var milde. Pasienter som fikk antikoagulantia eller blodplatehemmende legemidler, de med signifikant blødningshistorie innen 6 måneder før screening, blødningsforstyrrelser, kjent blodplatedysfunksjon, blodplatedettall under 150 000/mikroliter, eller større kirurgi innen 4 uker før screening, ble ekskludert fra studiene (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Cenrifki 240 mg daglig i opptil 14 dager ble godt tolerert av friske voksne personer. Tegn og symptomer på overdosering av tolebrutinib er ikke fastslått, og det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. Pasienter som opplever overdosering skal overvåkes nøye og gis hensiktsmessig symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA62

Virkningsmekanisme

Tolebrutinib er primært en hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Selv om den nøyaktige terapeutiske virkningsmekanismen til tolebrutinib ved MS ikke er fullstendig forstått, er det holdepunkter som støtter at det hemmer aktiveringen av B-celler, makrofager og mikroglia perifert i kroppen og i sentralnervesystemet.

Farmakodynamiske effekter

Median steady state av BTK-okkupasjon i perifere mononukleære blodceller ble opprettholdt på mer enn 90 % over 24 timer hos friske personer dosert med tolebrutinib 60 mg/dag sammen med et måltid.

Kardial elektrofysiologi

Effekten av tolebrutinib og den aktive metabolitten M2 på QTc-intervallet ble evaluert ved bruk av konsentrasjon-QTc-effektmodellering av data innhentet under en fase 1-studie på høykvalitets EKG-registrering. Det var ingen effekter på QTc-intervallet eller andre EKG-parametere ved enkeltdoser på opptil 300 mg tolebrutinib.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tolebrutinib ved SPMS ble evaluert hos voksne pasienter i den randomiserte, dobbeltblindede, toarmede, placebokontrollerte, hendelsesdrevende, pivotale parallelle gruppe, multisenter studien EFC16645 (HERCULES) med en variabel behandlingsvarighet fra ca. 24 til 48 måneder.

Totalt 1 131 pasienter ble randomisert 2:1 til å få enten tolebrutinib 60 mg daglig (n=754) eller en matchende placebo daglig (n=377). Alle pasienter (18 til 60 år, inklusiv) hadde en tidligere diagnose av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS), en nåværende diagnose av sekundær progressiv MS (SPMS), dokumentert bevis på progresjon av funksjonsnedsettelse observert i løpet av de 12 månedene før screening, en baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) på 3 til 6,5, og fravær av kliniske angrep i minst 24 måneder. Det var ingen eksklusjoner basert på MR-aktivitet ved baseline. Pasienter med ALAT, ASAT, totalbilirubin > 1,5 x ULN (med mindre det skyldes Gilberts syndrom eller ikke-leverrelatert sykdom) eller alkalisk fosfatase > 2 x ULN ble ekskludert. Nevrologiske evalueringer ble utført hver 12. uke og på tidspunktet for et mistenkt angrep. MR av hjernen ble utført ved baseline og ved måned 6, 12, 18, 24, 36, og deretter årlig til studieslutt.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsgruppene. Ved baseline var gjennomsnittsalderen for pasienter 48,9 år og 61,5 % var kvinner. Median tid siden RRMS-symptomdebut var 16,2 år og gjennomsnittlig EDSS-score var 5,5. Ved baseline hadde 12,7 % av pasientene én eller flere T1 Gd-forsterkende lesjoner.

Det primære endepunktet var tid til debut av 6-måneders bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse (CDP). Progresjon av funksjonsnedsettelse ble definert som en økning på 1,0 poeng eller mer fra baseline EDSS-score når baseline EDSS-score var 5,0 eller mindre, eller med 0,5 poeng eller mer når baseline EDSS-score var over 5,0. Progresjon av funksjonsnedsettelse ble ansett som bekreftet når økningen i EDSS-score ble fastslått ved et regelmessig planlagt besøk minst 6 måneder etter den første dokumentasjonen av nevrologisk forverring, med både debut og bekreftelse av EDSS-vurderinger uten angrep i de foregående 90 dagene. Ytterligere utfallsmål inkluderte nye eller forstørrede T2-hyperintense lesjoner, forsinkelse i progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet ved 3 måneder, 6-måneders bekreftet forbedring av funksjonsnedsettelse (CDI), og 20 % økning i timed 25-foot walk test (T25-FW) og i 9-hole peg test (9-HPT) bekreftet i minst 3 måneder.

Basert på tid-til-hendelse-analyse, var risikoen for 6-måneders CDP signifikant redusert med 31 % hos pasienter behandlet med tolebrutinib sammenlignet med placebo. (se figur 1). Tolebrutinib reduserte også signifikant risikoen for 3-måneders CDP med 24 %. MR-analyse viste at pasienter behandlet med tolebrutinib hadde en signifikant 38 % reduksjon i justert gjennomsnittlig antall nye og/eller forstørrede T2-hyperintense lesjoner per år sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Resultatene for det sekundære endepunktet "tid til debut av vedvarende 20 % økning i 9-HPT" nådde generelt sett ikke statistisk signifikans. "Tid til debut av vedvarende 20 % økning i T25-FW i minst 3 måneder" og "6-måneders CDI", oppnådde generelt sett ikke formell statistisk signifikans basert på en prespesifisert hierarkisk testrekkefølge.

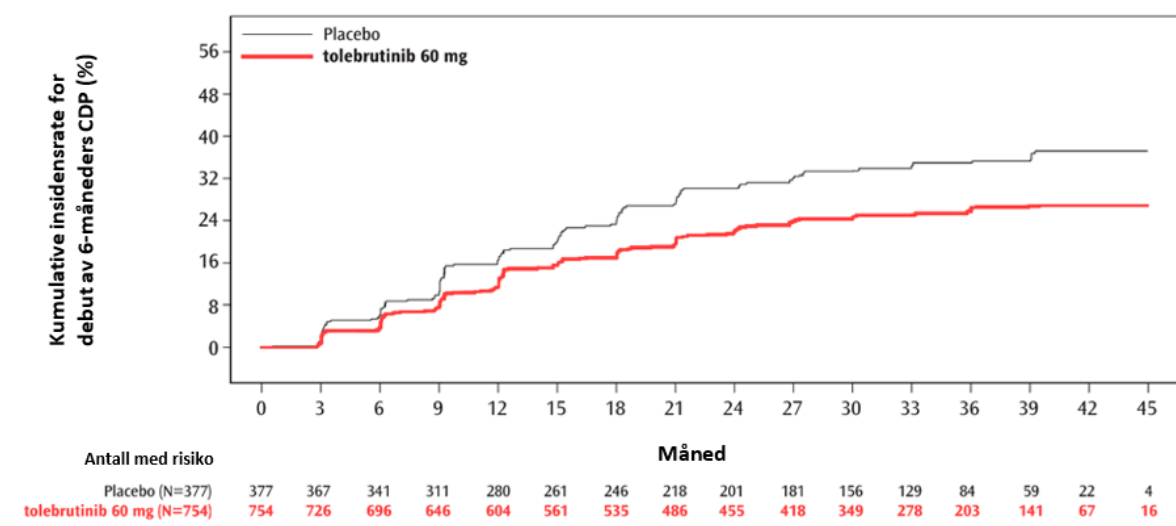
Mer detaljerte effektresultater er presentert i tabell 3, og Kaplan-Meier-kurver for 6-måneders CDP er vist i figur 1.

Tabell 3: Kliniske og MR-endepunkter hos voksne SPMS-pasienter i studien EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg daglig N = 754	Placebo N = 377
Kliniske utfall		
6-måneders CDP, andel pasienter	22,6 %	30,7 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,69 (0,55, 0,88)*	
3-måneders CDP, andel pasienter	27,6 %	34,2 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Vedvarende 20 % økning i 9-HPT i minst 3 måneder, andel pasienter	19,0 %	19,6 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Vedvarende 20 % økning i T25-FW i minst 3 måneder, andel pasienter	41,1 %	49,6 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,77 (0,64, 0,92)	
6-måneders CDI, andel pasienter	8,6 %	4,5 %
Hazard ratio (95 % KI)	1,88 (1,10, 3,21)	
MR-endepunkt		
Nye og/eller forstørrede T2-hyperintense lesjoner per år	1,8	2,9
Relativ risiko (95 % KI)	0,62 (0,43, 0,90)*	

* Kontrollert for multiplisitet, statistisk signifikant

Figur 1: EFC16645 (HERCULES)-studien - Kaplan-Meier-plott av kumulativ insidensrate for debut av 6-måneders CDP - ITT-populasjon



Tolebrutinib viste totalt sett en fordel i tid til debut av 6-måneders CDP hos pasienter med eller uten T1 Gd-forsterkende lesjoner ved baseline, til tross for numeriske forskjeller i størrelse av oppnådde behandlingseffekter. Behandlingseffekten av tolebrutinib på tid til debut av 6-måneders CDP i undergruppen av pasienter med T1 Gd-forsterkede lesjoner ved baseline (dvs. aktiv SPMS) (N=142) (risikoreduksjon 65 %, HR 0,35 [95% KI 0,18, 0,66]), var numerisk høyere sammenlignet med undergruppen av pasienter uten Gd-forsterkede lesjoner (dvs. ikke aktiv SPMS) (N=989) (risikoreduksjon 22 %, HR 0,78 [95% KI 0,60, 1,01]).

Studiene EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II) var randomiserte, dobbeltblindede, dobbel-dummy, aktivt-kontrollerte studier med teriflunomid hos pasienter med attackvis multippel sklerose (RMS). Omtrent 99 % av de inkluderte pasientene var diagnostisert med RRMS og ca. 1 % med SPMS. Ingen av de to studiene oppnådde sitt primærmål om å vise signifikant forbedring i årlig attackrate (ARR) sammenlignet med teriflunomid. En prespesifisert analyse av data samlet fra begge studiene viste en 29 % relativ risikoreduksjon i 6-måneders bekreftet forverring av funksjonsnedsettelse (CDW) for tolebrutinib sammenlignet med teriflunomid (HR 0,71 [95 % KI 0,53, 0,95]), med 77,9 % av hendelsene med 6-måneders CDW representerte progresjon uavhengig av attackaktivitet (PIRA), definert ved fravær av vurderte angrep innen 90 dager før eller etter debut av forverring av funksjonsnedsettelse.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tolebrutinib i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av multippel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tolebrutinib ble undersøkt hos friske personer og pasienter med MS. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og AUC-verdier for tolebrutinib økte mer enn doseproporsjonalt med doser mellom 5 og 60 mg, men nært doseproporsjonalt med doser mellom 60 og 300 mg. Ved anbefalt dose på 60 mg daglig sammen med et måltid, var gjennomsnittlig steady state (% variasjonskoeffisient [CV]) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for tolebrutinib henholdsvis 29,6 (60 %) ng•t/ml og 9,94 (62 %) ng/ml, og for M2-metabolitten henholdsvis 84,6 (62 %) ng•t/ml og 27,5 (59 %) ng/ml. M2-metabolitten sirkulerer med en eksponering som varierer fra 2,4 til 6,5 ganger høyere enn modersubstansen og utviser lignende kovalent bindingspotensial på BTK som tolebrutinib ved nanomolare nivåer.

Absorpsjon

Absolutt oral biotilgjengelighet av tolebrutinib etter en enkelt oral dose på 60 mg sammen med et måltid var 10,3 %, økt med 2 ganger sammenlignet med fastende tilstand. Administrering av en enkelt oral dose på 60 mg under ikke-fastende tilstand førte til en økning av eksponering for tolebrutinib på 1,77 ganger uten økning i eksponering for M2-metabolitten. Median tid til å nå C_{max} for tolebrutinib og M2 var rundt 1,3 timer i alle undersøkte populasjoner.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady state for tolebrutinib var ca. 255 liter. Ubundet fraksjon *in vitro* for tolebrutinib og M2 varierte fra henholdsvis 11,1 til 12,5 % og fra 8,65 til 38 %. Hos friske personer gjenfinnes tolebrutinib og M2-metabolitten i cerebrospinalvæsken (CSF), med et gjennomsnittlig CSF-til-plasma-forhold på opptil henholdsvis 1,16 og 0,45.

Metabolisme

Tolebrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og i mindre grad av CYP3A4. M2-metabolitten dannes fra tolebrutinib utelukkende via CYP2C8 og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4/5 og i mindre grad av CYP2D6. M2 sirkulerer med en eksponering 2,4 til 6,5 ganger høyere enn modersubstansen og utviser lignende kovalent bindingspotensial på BTK som tolebrutinib ved nanomolare nivåer.

Eliminasjon

Etter enkeltdoser på opptil 300 mg og gjentatte doser på opptil 240 mg, var de terminale halveringstidene for tolebrutinib og M2 tilsvarende (4,4 til 7,8 timer) og varierte ikke i henhold til

dose etter enkelt og gjentatt administrering én gang daglig, uten målbar akkumulering etter gjentatt administrering.

Utskillelse

Etter en enkelt 60 mg radiomerket dose tolebrutinib hos friske personer, ble over 90 % av dosen gjenfunnet innen 216 timer, med mesteparten (85 %) av radioaktiviteten innen 72 timer. 78 % av dosen ble gjenfunnet i feces og 14 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Uendret tolebrutinib utgjorde 3,8 % av den radiomerkede utskilte dosen i feces og ingen i urin.

Spesielle pasientgrupper

Kjønn, kroppsvekt, etnisitet og eldre

Basert på deskriptiv statistikk på observerte farmakokinetiske konsentrasjoner hos pasienter hadde kjønn, alder (variasjonsbredde: 18 til 76 år), kroppsvekt (variasjonsbredde: 37 til 143 kg) og etnisitet ingen relevant effekt på farmakokinetikken til tolebrutinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkelt oral dose på 60 mg tolebrutinib under ikke-fastende forhold hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) som ikke trengte dialyse, var C_{max} og AUC for total og ubundet tolebrutinib hos deltakerne litt høyere ($\leq 1,6$ ganger) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. C_{max} for total og ubundet M2 var tilsvarende, og AUC var litt høyere ($\leq 1,2$ ganger). Det er svært begrensede data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Tolebrutinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter som trenger dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 60 mg tolebrutinib under ikke-fastende forhold hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, var AUC for total og ubundet tolebrutinib og AUC for M2 tilsvarende (mellom 0,87 ganger og 1,26 ganger). Ingen formelle studier ble utført for å undersøke effektene av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til tolebrutinib. Tolebrutinib er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og hos pasienter med baseline serum ALAT eller ASAT på $> 1,5$ x ULN, alkalisk fosfatase på > 2 x ULN (med mindre det kan forklares med en stabil kronisk leversykdom) eller totalbilirubin på $> 1,5$ x ULN (med mindre det er på grunn av Gilberts syndrom eller ikke-leverrelatert sykdom) (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Hos rotter ble dosebegrensende toksisitet observert i den 6-måneders orale toksisitetsstudien med tolebrutinib, bestående av effekter på immunsystemet (reduert antigenrespons og økt mottakelighet for rektale parasitter), blødning i forskjellige vev og organer (inkludert intraokulær blødning) og hudlesjoner. Mikroskopiske funn i pankreas (fibrose, kronisk inflammasjon og blødninger) korrelerte med artsspesifikk pankreastoksisitet med BTK-hemmere hos rotter. Generelt ble toksisitet observert ved den laveste administrerte dosen tilsvarende 23 og 29 ganger steady-state AUC ved maksimal anbefalt dose hos mennesker (MRHD), hos hanner og hunner.

I en dedikert 6-måneders toksisitetsstudie med oral administrering av M2-metabolitten hos rotter, ble tilsvarende toksisitet som for tolebrutinib observert ved den laveste administrerte dosen, tilsvarende 6 og 12 ganger M2 steady-state AUC ved tolebrutinib MRHD hos hanner og hunner.

I den 2-årige karsinogenitetsstudien med tolebrutinib hos rotter forekom blødninger, hudlesjoner, effekter på immunsystemet og funn i pankreas ved den laveste administrerte dosen, tilsvarende 1,2 og 4,4 ganger steady-state AUC ved MRHD hos hanner og hunner. Økt dødelighet forekom hos hanner eksponert for 10 ganger steady-state AUC ved MRHD, særlig som følge av for tidlig avlivning på grunn av intraokulære blødninger. Samlet sett indikerer disse funnene at langvarig behandling med tolebrutinib ser ut til å redusere eksponeringsmarginen for toksisitet i det klinisk relevante området.

I den 9-måneders toksisitetsstudien med tolebrutinib hos hunder ble en ikke-skadelig økt blødningstendens observert i flere organer fra 15 ganger steady-state AUC ved MRHD.

Gentoksisk og karsinogent potensial

Ingen gentoksisk eller karsinogent potensiale ble sett for tolebrutinib eller dets M2-metabolitt basert på konvensjonelle *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen effekter av tolebrutinib på reproduksjon, embryoføtal og pre-/postnatal utvikling ble observert hos rotter og kaniner ved eksponeringer tilstrekkelig høyere enn eksponering hos mennesker (> 100 ganger steady-state AUC ved MRHD).

Imidlertid ble doseavhengig ufullstendig hyoidforbening observert ved klinisk relevant eksponering for M2-metabolitten i den embryoføtale utviklingsstudien med tolebrutinib hos kaniner (1,3 ganger steady state AUC for M2 ved MRHD for tolebrutinib). Relevansen for mennesker er ukjent.

Ingen biologisk betydningsfulle effekter av M2-metabolitten ble observert etter direkte oral administrering i fertilitets- eller pre- og postnatale utviklingsstudier hos rotter ved klinisk relevante eksponeringer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
HyPROMELLOSE
KrySSPOVIDON, type A
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

HyPROMELLOSE
TitANDIOKSID
JERNOKSID, gult (E 172)
JERNOKSID, rødt (E 172)
Makrogol - polyetylenGlykol (400)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyamid/aluminium/poly(vinylklorid) - aluminiumsblistere satt inn i en mappe (7 eller 28 filmdrasjerte tablett) og pakket i esker som inneholder 7, 28 og 98 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Cenrifki i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale kompetente myndigheten om innholdet og formatet av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å minimere risikoen for legemiddelindusert leverskade (DILI).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland hvor Cenrifki markedsføres, har alt helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Cenrifki tilgang til / blir utstyrt med følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriell for helsepersonell (HCP)
- Opplæringsmateriell for pasient

1. Opplæringsmaterieil for helsepersonell (HCP):

- Preparatomtale (SmPC)
- Forskriverveiledning

1.1. Forskriverveiledning:

Forskriverveiledningen inneholder følgende hovedelementer:

- Liste over kontraindikasjoner.
- Relevant informasjon om risikoen for DILI, overvåking og håndtering av denne:
 - Bakgrunn:
 - Klinisk signifikant DILI har blitt rapportert i kliniske tolebrutinib fase 3-studier, inkludert én pasient som utviklet leversvikt som resulterte i transplantasjon og senere døde på grunn av en komplikasjon etter transplantasjon.
 - Forekomst av økning i alaninaminotransferase (ALAT) i serum i kliniske studier, i samsvar med preparatomtalen.
 - Alle tilfeller av ALAT-økninger > 20 x øvre normalgrense (ULN) eller ALAT-økninger > 3 x ULN med samtidige bilirubinøkninger > 2 x ULN oppstod innen 12 uker etter oppstart av behandling med tolebrutinib.
 - Begrunnelse for ukentlig overvåking de første 12 ukene.
 - Behandlingsstart:
 - Mål serumtransaminaser og totalbilirubin før oppstart av behandling med tolebrutinib, deretter ukentlig de første 12 ukene, månedlig i måned 4 til 12, deretter hver 6. måned mellom måned 12 og 24:
 - ~ Vurder ytterligere overvåking når tolebrutinib gis sammen med andre potensielt levertoksiske legemidler.
 - Under behandling:
 - Følg anbefalte tiltak (inkludert behandlingsmodifikasjoner) for håndtering av økte transaminaser og symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon.
 - Unngå bruk av potensielt levertoksiske plantebaserte legemidler eller kosttilskudd.
- Viktig informasjon som skal formidles til pasientene:
 - Gi pasientveiledningen til pasientene og informer pasientene om at et pasientkort er inkludert i pakningen, og at pasientene skal ha med seg dette kortet til enhver tid under behandlingen.
 - Informer pasienten om viktigheten av å ta prøver av serumtransaminaser og totalbilirubin før oppstart av behandling med tolebrutinib, deretter ukentlig de første 12 ukene, månedlig i måned 4 til 12, deretter hver 6. måned mellom måned 12 og 24.
 - Informer pasienten om tegn og symptomer på DILI.
 - Informer pasienten om viktigheten av å varsle forskriver ved økte leverenzymmer.
 - Informer pasienten om viktigheten av å varsle forskriver ved tegn på DILI.
 - Informer pasienten om å umiddelbart varsle forskriver ved utelatte leverfunksjonsprøver.
 - Informer pasienten om å unngå bruk av potensielt levertoksiske plantebaserte legemidler eller kosttilskudd under behandlingen.

2. Opplæringsmaterieil for pasienter

- Pakningsvedlegg
- Pasientveiledning
- Pasientkort

2.1. Pasientveiledning:

Pasientveiledningen inneholder følgende hovedelementer:

- En anbefaling om å lese pakningsvedlegget og pasientveiledningen før behandlingsstart.
- En beskrivelse av risikoen for DILI.
- En beskrivelse av tegn og symptomer på DILI.
- En beskrivelse av beste fremgangsmåte hvis tegn og symptomer på DILI oppstår.

- Viktigheten av og behovet for å ta prøver av serumtransaminaser og totalbilirubin før oppstart av behandlingen med tolebrutinib, deretter ukentlig de første 12 ukene og månedlig i måned 4 til 12, deretter hver 6. måned mellom måned 12 og 24.
- Informer legen umiddelbart ved utelatte leverfunksjonsprøver.

2.2. Pasientkort:

Pasientkortet (inkludert i pakningen sammen med pakningsvedlegget) er samsvarende med produktinformasjonen og inneholder følgende hovedelementer:

- En påminnelse til pasient om at tolebrutinib kan forårsake alvorlige leverproblemer og krever at regelmessig overvåking av leverfunksjonen følges nøye.
- Symptomer kan inkludere tretthet, kvalme, oppkast, magesmerter, feber, utslett og kløe i huden, tap av appetitt eller interesse for mat, mørk urin eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- Søk medisinsk hjelp eller råd umiddelbart dersom det oppstår symptomer på leverproblemer.
- Inkluder kontaktinformasjon til den forskrivende legen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cenrifki 60 mg filmdrasjerte tabletter
tolebrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg tolebrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

7 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cenrifki 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

MAPPE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmdrasjerte tabletter
tolebrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 60 mg tolebrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

7 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

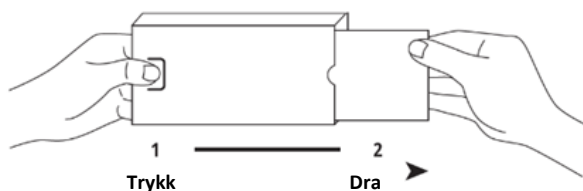
Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpningsinstruksjoner:

Trykk ned ved 1 og dra ut samtidig ved 2.

Trykk og hold her
Dra ut blisterbrettet



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cenrifki 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cenrifki 60 mg filmdrasjerte tabletter
tolebrutinib

Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kalenderdager

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

BLISTER ALUMINIUMSFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cenrifki 60 mg filmdrasjerte tablett
tolebrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Pasientkort

Forsiden av kortet

Pasientkort - Cenrifki® ▼(tolebrutinib)

Dette kortet inneholder viktig informasjon om tolebrutinib. **Ha det alltid med deg.**
Les pakningsvedlegget og pasientveiledningen nøye før bruk.

Dette legemidlet kan forårsake alvorlige leverproblemer. Legen din må sjekke at leveren din fungerer som den skal. Du må fullføre følgende blodprøver:

- **Før behandlingsstart**
- **Hver 7. dag** de første 12 ukene,
- **Månedlig** fra måned 4 til 12,
- **Hver 6. måned** fra måned 12 til 24.

Se pakningsvedlegg for ytterligere sikkerhetsinformasjon.

Baksiden av kortet

Tegn og symptomer på leverproblemer:

Informér legen din umiddelbart dersom du får symptomer som tretthet, kvalme, oppkast, magesmerter, feber, utslett eller kløe i huden, tap av appetitt eller interesse for mat, mørk urin eller gulfarging av hud eller det hvite i øynene.

Andre legemidler, inkludert kosttilskudd:

Fortell legen din, apoteket eller sykepleieren din dersom du tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler, spesielt de som kan påvirke leveren din, inkludert plantebaserte legemidler eller kosttilskudd. Snakk med legen din hvis du er usikker.

Navn på forskrivende lege:

Telefonnummer til forskrivende lege:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cenrifki 60 mg filmdrasjerte tabletter tolebrutinib

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Cenrifki er og hva det brukes mot

Cenrifki inneholder virkestoffet tolebrutinib. Det er en proteinkinasehemmer, som er et legemiddel som regulerer immunsystemet.

Cenrifki brukes til behandling av voksne med sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) som ikke har hatt noen angrep i løpet av de siste 2 årene.

Multippel sklerose (MS) påvirker sentralnervesystemet, spesielt nervene i hjernen og ryggmargen. Ved MS, fungerer ikke immunsystemet (kroppens forsvarssystem) som det skal og angriper et beskyttende lag (som kalles myelinskjeden) rundt nerveceller og forårsaker betennelse, noe som hindrer nervene fra å fungere ordentlig. Sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) er beskrevet som et stadium av sykdommen som følger en innledende periode med attackvis MS (RMS) og kjennetegnes ved en gradvis, jevn forverring av nevrologisk funksjon og økende funksjonsnedsettelse.

Selv om måten virkestoffet i Cenrifki, tolebrutinib, virker på ikke er fullstendig klarlagt, antas det å virke på bestemte immunceller i sentralnervesystemet, kjent som B-celler og mikroglia. Dette forventes å redusere aktivering av immunsystemet og forhindre betennelse forårsaket av MS, noe som forsinker utviklingen av sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Cenrifki

Bruk ikke Cenrifki:

- dersom du er allergisk overfor tolebrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.
- dersom du har et alvorlig svekket immunsystem (f.eks. hvis du har ervervet immunsviktsyndrom (aids), benmargssykdom eller alvorlige infeksjoner som ikke er under kontroll).

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Cenrifki:

- dersom du lider av leversykdom.
- dersom du bruker eller planlegger å bruke andre legemidler som kan påvirke leveren din, spesielt under de første 12 ukene av behandlingen med Cenrifki. Legen kan måtte vurdere behandlingsalternativer for disse legemidlene.
- dersom du bruker eller planlegger å bruke plantebaserte legemidler eller kosttilskudd. Noen av disse kan potensielt påvirke leveren din, og du bør unngå å bruke disse mens du bruker Cenrifki.
- dersom du har en infeksjon, eller dersom kroppen ikke er i stand til å bekjempe infeksjoner (se avsnitt 2 «Infeksjoner»).
- dersom du skal vaksineres (se avsnitt 2 «Vaksinasjoner»).
- dersom du har en blødningssykdom, har nettopp hatt en operasjon eller har en planlagt operasjon, eller bruker legemidler som kan øke risikoen for blødning (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Cenrifki»).
- dersom du tidligere har hatt uregelmessig hjerterytme, spesielt atrieflimmer.
- dersom du har eller har hatt tanker om å skade deg selv eller begå selvmord. Du (eller din omsorgsperson) skal kontakte lege umiddelbart dersom slike tanker oppstår.
- dersom du bruker legemidler som kan påvirke nivåene av Cenrifki i blodet ditt (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Cenrifki»).

Dette legemidlet kan føre til at leveren din ikke fungerer som den skal, spesielt i de første 12 ukene. Informer legen umiddelbart dersom du har tegn som kan tyde på mulige leverproblemer, slik som:

- tretthet
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- feber
- utslett eller kløe i huden
- tap av appetitt eller manglende interesse for mat
- mørk urin
- gulfarging av hud eller det hvite i øynene (gulsott)

For å bidra til å redusere risikoen for leverproblemer, vil legen ta en blodprøve for å sjekke leveren din:

- før du begynner å bruke dette legemidlet
- etter at du har startet å bruke dette legemidlet
 - én gang hver 7. dag de første 12 ukene
 - deretter én gang i måneden fra måned 4 til 12
 - deretter én gang hver 6. måned fra måned 12 til 24
 - deretter vil helsepersonell informere deg om når du skal ta videre blodprøver og hvor ofte de skal tas.

Hvis du har måttet slutte å bruke Cenrifki på grunn av unormale resultater på leverprøver, eller hvis det har vært et opphold i behandlingen din på ett år eller mer, skal du begynne blodprøveplanen som er beskrevet ovenfor på nytt når du starter opp igjen med behandling med Cenrifki.

Hvis du går glipp av en planlagt blodprøve, må du informere legen umiddelbart og avtale ny time for blodprøvetaking så snart som mulig.

Infeksjoner

- Snakk med legen før du bruker Cenrifki dersom du har en infeksjon eller ikke er i stand til å bekjempe infeksjoner. Cenrifki kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner. Dersom du har en aktiv infeksjon, skal du ikke begynne å bruke Cenrifki før infeksjonen har gått over.
- Informer legen umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på infeksjon som hoste, feber, tett eller rennende nese, sår hals eller hodepine, under behandling med Cenrifki. Legen vil undersøke deg og kan trenge å stoppe behandlingen din midlertidig hvis du utvikler en alvorlig infeksjon.
- Legemidler som kan svekke immunsystemet (slik som immunsuppressiva), kan øke risikoen for å få infeksjoner når de brukes sammen med Cenrifki (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Cenrifki»). Legen vil gi deg råd om den mest hensiktsmessige fremgangsmåten dersom du trenger å bruke slike legemidler mens du behandles med Cenrifki.

Vaksinasjoner

- Informer legen dersom du nylig har fått en vaksine eller skal få en i nær fremtid.
- Du må unngå vaksiner med levende eller levende svekkede vaksiner under behandling med Cenrifki, da det kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Cenrifki»).
- Hvis du trenger en levende eller levende svekket vaksine, bør den gis minst 2 måneder før du starter behandling med Cenrifki.
- Cenrifki kan påvirke hvor godt ikke-levende vaksiner virker. Legen kan råde deg til å fullføre alle anbefalte ikke-levende vaksinasjoner før du starter behandling med Cenrifki.

Pasientveiledning

Legen vil gi deg en pasientveiledning som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må kjenne til når du får behandling med Cenrifki. Det er viktig at du leser denne veiledningen.

Pasientkort

Et pasientkort er inkludert i denne pakningen. Les kortet nøye, ha det med deg til enhver tid under behandlingen, og vis det til helsepersonell som er involvert i behandlingen din.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Sikkerheten og effekten av Cenrifki har ikke blitt fastslått.

Andre legemidler og Cenrifki

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder reseptpliktige legemidler, reseptfrie legemidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd. Cenrifki kan påvirke måten noen andre legemidler virker på, og noen andre legemidler kan påvirke måten dette legemidlet virker på. Legemidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd som kan være skadelige for leveren kan øke risikoen for leverskade når de brukes sammen med Cenrifki (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Informér legen, spesielt dersom du bruker eller nylig har brukt noen av følgende legemidler.

Legemidler som kan øke mengden av Cenrifki i blodet ditt, noe som kan øke risikoen for bivirkninger. Eksempler inkluderer:

- Gemfibrozil – et legemiddel brukt til å senke kolesterolet
- Deferasiroks – et legemiddel brukt til å behandle jernoverskudd
- Letermovir – et legemiddel brukt til å forebygge virusinfeksjoner etter benmargstransplantasjon
- Selperkatinib – et legemiddel brukt til å behandle visse typer kreft

Legemidler som kan redusere mengden av Cenrifki i blodet ditt, noe som kan gjøre Cenrifki mindre effektivt. Eksempler inkluderer:

- Johannesurt – et plantebasert legemiddel brukt til behandling av depresjon
- Rifampicin, nafcillin – antibiotika brukt til å behandle bakterielle infeksjoner
- Karbamazepin, fenytoin – legemidler brukt til å behandle epilepsi og nervesmerter

- Efavirenz, etravirin – legemidler brukt til å behandle hiv-infeksjon
- Bosentan – et legemiddel brukt til å behandle høyt blodtrykk i lungene

Legemidler som kan gjøre blodet ditt tynnere, noe som kan øke risikoen for blødning. Eksempler inkluderer:

- Warfarin, heparin, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban – legemidler som forebygger blodpropp (antikoagulantia)
- Klopido-rel, tikagrelor, prasugrel – legemidler som hindrer blodplater i å klumpe seg sammen (blodplatehemmende midler)

Legemidler som kan øke risikoen for infeksjoner. Eksempler inkluderer:

- Legemidler som kan svekke immunsystemet ditt – immunsuppressiva som mykofenolatmofetil, cyklofosamid eller azatioprin, samt legemidler som brukes til å behandle betennelse som sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) eller langtidsbruk av kortikosteroider (se avsnitt 2 «Infeksjoner»)
- Levende eller levende svekkede vaksiner – slik som vaksine mot vannkopper, oral poliovaksine eller influensavaksine som gis som nesespray (se avsnitt 2 «Vaksinasjoner»)

Legemidler der nivåene i blodet kan øke når de brukes sammen med Cenrifki, noe som kan øke risikoen for bivirkninger. Forsiktighet bør utvises ved bruk av slike legemidler sammen med Cenrifki. Eksempler inkluderer:

- Ciklosporin og takrolimus – legemidler brukt til å redusere immunreaksjoner og forhindre organavstøtning
- Digoksin – et legemiddel brukt til å behandle unormal hjerterytme eller hjertesykdom

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset med informasjon om bruk av Cenrifki under graviditet hos mennesker. En risiko for ditt ufødte barn kan ikke utelukkes helt. Cenrifki er derfor ikke anbefalt under graviditet og til kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon.

Det er ikke kjent om Cenrifki går over i morsmelk. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen må bestemme om du kan amme mens du bruker dette legemidlet, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av denne behandlingen for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Cenrifki forventes ikke å påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Cenrifki inneholder laktose

Cenrifki inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Cenrifki

Behandling med Cenrifki vil startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av multippel sklerose.

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

Cenrifki er tilgjengelig som en tablett som tas via munnen. Den anbefalte dosen er 60 mg én gang daglig sammen med et måltid, helst til samme tid hver dag. Legen vil overvåke leverfunksjonen din

før og under behandling med Cenrifki. Avhengig av resultatene fra disse leverfunksjonsprøvene, kan behandlingen din midlertidig stoppes eller avsluttes permanent.

Dersom du tar for mye av Cenrifki

Dersom du har tatt for mye Cenrifki må du snakke med en lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Cenrifki

Ta dosen så snart som mulig samme dag. Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Cenrifki

Du skal ikke slutte å ta Cenrifki eller endre dosen uten å snakke med legen først. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger:

Cenrifki kan føre til at leveren din ikke fungerer som den skal (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Informér legen dersom du har symptomer som utmattelse, kvalme, oppkast, magesmerter, feber, utslett eller kløe i huden, tap av appetitt eller interesse for mat, mørk urin eller gulfarging av hud eller det hvite i øynene.

Cenrifki kan øke sannsynligheten for at du utvikler infeksjoner (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).

Dette legemidlet kan forårsake infeksjoner i brystet (bronkitt) eller lungene (lungebetennelse). Informér legen dersom du har eller utvikler symptomer på infeksjon som hoste, feber, tett eller rennende nese, sår hals og hodepine.

Andre bivirkninger:

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

- Covid-19

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Influensa
- Små røde eller lilla flekker forårsaket av blødninger i huden (petekkier)
- Økt tendens til blåmerker
- Magesmerter
- Kraftig menstruasjonsblødning
- Blåmerker (kontusjon)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Cenrifki

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, mappa og blister etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cenrifki

Virkestoff er tolebrutinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg tolebrutinib.

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, krysspovidon (type A), magnesiumstearat, titandioksid, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), makrogol - polyetylen glykol (400) (se avsnitt 2 «Cenrifki inneholder laktose»).

Hvordan Cenrifki ser ut og innholdet i pakningen

60 mg filmdrasjert tablett: oransje, dråpeformet, filmdrasjert tablett som er 12,7 mm lang, preget med "60" på den ene siden.

Legemidlet er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser:

Pakninger med 7 filmdrasjerte tabletter i 1 aluminium-aluminiumsbliester forseglet i en mappe.

Pakninger med 28 filmdrasjerte tabletter i 2 aluminium-aluminiumsbliester (hver med 14 tabletter) forseglet i en mappe.

Pakninger med 98 filmdrasjerte tabletter i 7 aluminium-aluminiumsbliester (hver med 14 tabletter) forseglet i en mappe.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frankrike

Tilvirker

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

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

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
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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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