

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cenrifki 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tolebrutinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 140 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Orange, droppformade tabletter med en längd på 12,7 mm, präglade med "60" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cenrifki är avsett för behandling av vuxna patienter med sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) utan skov under de senaste 2 åren (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och följas upp av en läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Dosering

Rekommenderad dos är 60 mg oralt en gång dagligen med mat. Leverkontroll ska utföras före och under behandlingen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Dosjusteringar vid förhöjda aminotransferaser

Tabell 1 sammanfattar rekommendationer för dosjustering och uppföljning för patienter som utvecklar förhöjda transaminaser under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Tabell 1: Behandlingsmodifieringar och uppföljning vid förhöjda transaminaser

Laboratorieavvikelser	Behandlingsmodifieringar
<ul style="list-style-type: none">• ALAT[†] eller ASAT[†] > 3 x – och ≤ 5 x ULN[†] med kliniska symtom[‡] ELLER med samtidig total bilirubin > 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt behandlingen.• Upprepa laboratorietester med 2–3 dagars mellanrum tills ALAT eller ASAT är nedåtgående och kontrollera veckovis tills ALAT eller ASAT är mindre än 1,5 x ULN.• Utred för att identifiera troliga orsaker.

<ul style="list-style-type: none"> ALAT eller ASAT > 5 x ULN 	<p>Om en annan orsak än läkemedelsinducerad leverskada (drug-induced liver injury, DILI) identifieras, kan återinsättning av behandling övervägas när ALAT eller ASAT minskar till mindre än 1,5 x ULN. Vid återinsättning av behandlingen, om ALAT eller ASAT är högre än 3 x ULN, avbryt behandlingen permanent.</p>
	<p>Om ingen alternativ orsak till DILI identifieras:</p> <ul style="list-style-type: none"> Avsluta behandlingen permanent om något av följande inträffade som den initiala händelsen: <ul style="list-style-type: none"> ALAT eller ASAT högre än 8 x ULN ALAT eller ASAT högre än 5 x ULN i mer än 2 veckor ALAT eller ASAT högre än 3 x ULN och total bilirubin högre än 2 x ULN Om ovan nämnda kriterier inte uppfylls, fortsätt behandlingen enligt klinisk indikation.

† ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre normalgräns (upper limit of normal)

‡ Trötthet, illamående, kräkningar, buksmärta eller ömhet i buken, feber, utslag, anorexi, gulsot och/eller eosinofili

Missad dos

Om en dos missas vid den avsedda tidpunkten på dagen, ta dosen så snart som möjligt samma dag. Ta inte dubbel dos nästa dag för att kompensera för en missad dos.

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på deskriptiv statistik avseende populationsfarmakokinetiska koncentrationer krävs ingen dosjustering för patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A), även om försiktighet måste iaktas när behandling inleds hos dessa patienter. Tolebrutinib är kontraindicerat hos patienter med måttligt (Child-Pugh-klass B) till svårt (Child-Pugh-klass C) nedsatt leverfunktion och hos patienter med baslinjevärden för serum-ALAT eller -ASAT högre än 1,5 x ULN, alkaliskt fosfatas högre än 2 x ULN (om det inte förklaras av en stabil kronisk leversjukdom) eller total bilirubin högre än 1,5 x ULN (om det inte beror på Gilberts syndrom eller icke-leverrelaterad sjukdom) (se avsnitt 4.3, 4.4. och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns mycket begränsade data för patienter med svårt nedsatt njurfunktion, därför ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) endast behandlas med tolebrutinib om nyttan överväger risken och patienter ska övervakas noggrant för tecken på toxicitet. Det finns inga data avseende patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Cenrifki för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning. Cenrifki ska tas tillsammans med måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Tabletterna ska sväljas hela med vatten (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Patienter med baslinjevärden för serum-ALAT eller -ASAT högre än 1,5 x ULN, alkaliskt fosfatas högre än 2 x ULN (om det inte förklaras av en stabil kronisk leversjukdom) eller total bilirubin högre än 1,5 x ULN (om det inte beror på Gilberts syndrom eller icke-leverrelaterad sjukdom) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med svår immunbrist (t.ex. förvärvat immunbristsyndrom [aids], benmärgssjukdom eller svåra, okontrollerade aktiva infektioner) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedelsinducerad leverskada (drug-induced liver injury, DILI)

Kliniskt signifikant DILI, inklusive akut leversvikt som resulterar i transplantation och/eller död, har rapporterats hos patienter som behandlats med hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK-hämmare), inklusive tolebrutinib, i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienter med befintlig leversjukdom och patienter som tar andra hepatotoxiska läkemedel, växtbaserade läkemedel eller kosttillskott kan ha en ökad risk att utveckla DILI när de tar tolebrutinib. Samtidig användning av tolebrutinib och andra hepatotoxiska läkemedel, särskilt under de första 12 veckorna av administreringen, ska ske med försiktighet, och andra alternativ till dessa läkemedel ska övervägas om möjligt. Användning av sådana växtbaserade läkemedel eller kosttillskott som potentiellt är hepatotoxiska ska undvikas under behandling med tolebrutinib. Tolebrutinib är kontraindicerat hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Säkerhetsåtgärder som ska vidtas för att minska risken för svår leverskada.

Påbörja inte tolebrutinibbehandling hos patienter med befintlig akut eller kronisk leversjukdom, eller hos dem med baslinjevärden för serum-ALAT eller -ASAT högre än 1,5 x ULN, alkaliskt fosfatas högre än 2 x ULN (om det inte förklaras av en stabil kronisk leversjukdom) eller total bilirubin högre än 1,5 x ULN (om det inte beror på Gilberts syndrom eller icke-leverrelaterad sjukdom).

För att minska risken för signifikant eller irreversibel DILI, utför blodprover för ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin före behandlingsstart, sedan veckovis under de första 12 veckorna och månadsvis under månad 4 till 12 efter behandlingsstart. Mellan månad 12 och 24, utför kontroll var 6:e månad. Periodisk uppföljning därefter kan utföras efter behov. Veckovis kontroll ska återupptas efter behandlingsuppehåll om behandlingen avbrutits på grund av förhöjda transaminaser eller om behandlingsuppehållet varat 1 år eller längre. Kontrollera serumtransaminaser och bilirubin under behandlingen, särskilt hos patienter som utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion såsom trötthet, illamående, kräkningar, smärta eller ömhet i övre högra kvadranten av buken, feber, utslag, anorexi eller gulsot och/eller eosinofili. Överväg ytterligare uppföljning när Cnrfki ges tillsammans med andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel. Om DILI misstänks vara inducerad av tolebrutinib, avbryt behandlingen. Om tolebrutinibinducerad leverskada är osannolik eftersom en annan sannolik orsak har hittats, kan återinsättning av behandlingen övervägas när ALAT eller ASAT minskar till mindre än 1,5 x ULN. Avbryt eller avsluta behandlingen permanent om inga alternativa orsaker till DILI identifieras (se avsnitt 4.2).

Hälso- och sjukvårdspersonal måste vara bekanta med utbildningsmaterialet som tagits fram för hantering av DILI-risken, inklusive kontroll av leverfunktionen. Förskrivare måste ge patientguiden till varje patient/vårdare och utbilda dem om vikten av att följa schemalagd laboratorieuppföljning, tecken och symtom på DILI och vad de ska göra om de upplever tecken på DILI. Förskrivare måste också informera patienterna om att ett patientkort ingår i förpackningen och att patienterna alltid ska ha med sig detta kort under behandlingen för att kunna visa det för all annan hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i deras vård.

Infektioner

Tolebrutinib kan göra patienter mer mottagliga för infektioner. Patienter med aktiva akuta eller kroniska infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, får inte påbörja behandling förrän infektionen eller infektionerna har försvunnit. Följ upp patienter för tecken och symtom på infektion, utvärdera omgående och behandla på lämpligt sätt. Om en patient utvecklar någon allvarlig infektion ska man överväga att avbryta behandlingen med tolebrutinib och nyttan och risken ska omvärderas innan behandlingen återupptas. Tolebrutinib är kontraindicerat för patienter med svår immunbrist, benmargssjukdom eller svåra, okontrollerade aktiva infektioner (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av immunsuppressiva medel

Säkerheten vid samtidig användning av immunsuppressiva medel och tolebrutinib har inte studerats. En högre infektionsfrekvens observerades dock när tolebrutinib användes samtidigt med immunsuppressiva medel, inklusive kortikosteroider. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av andra immunsuppressiva medel och tolebrutinib. Data är otillräckliga om huruvida samtidig användning av steroider för symptomatisk behandling av skov var förknippad med en ökad risk för infektioner (se avsnitt 4.5).

Immuniseringar

Säkerheten vid immunisering med levande försvagade eller levande vacciner efter behandling med tolebrutinib har inte studerats. Användning av levande försvagade vacciner eller levande vacciner kan dock innebära en risk för infektioner och måste därför undvikas. Om levande försvagade eller levande vacciner behövs ska de administreras minst 2 månader innan behandling med tolebrutinib påbörjas. Eftersom verkningsmekanismen hos tolebrutinib riktar in sig på B-cellsfunktionen kan tolebrutinib försämra immunsvaret på icke-levande vacciner. Om möjligt ska alla åldersanpassade vaccinationer med icke-levande vacciner ges enligt gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med tolebrutinib påbörjas (se avsnitt 4.5).

Blödningar

Blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med tolebrutinib (se avsnitt 4.8). De vanligaste rapporterade blödningarna var mukokutana, vilka inkluderade petekier, kontusioner, ökad benägenhet för blåmärken samt kraftig menstruationsblödning. De flesta fall var milda. Inga blödningar förknippades med trombocytopeni. Patienter ska följas upp för tecken och symtom på blödning, inklusive petekier, blåmärken och ovanlig blödning. Försiktighet ska iakttas hos patienter med blödningsrubbingar, känd trombocytdysfunktion, trombocytantal under 150 000/mikrol ($150 \times 10^9/l$) eller vid samtidig användning av tolebrutinib och antikoagulantia, trombocythämmande medel eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken (se avsnitt 4.5). Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska tecken och symtom på blödning övervakas oftare. Vid planering av kirurgiska ingrepp ska nyttan och riskerna med att avbryta behandlingen med tolebrutinib i 3 till 7 dagar både före och efter ingreppet övervägas, med hänsyn till typen av ingreppet och risken för blödning. Beroende på blödningens svårighetsgrad ska behandlingen med tolebrutinib avbrytas eller avslutas och lämplig symptomatisk behandling ges.

Maligniteter

Det verkar inte finnas någon ökad risk för malignitet med tolebrutinib enligt erfarenhet från kliniska studier. Sekundära maligniteter har dock rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med BTK-hämmare. Hos dessa patienter var icke-melanom hudcancer den vanligaste cancertypen.

Förmaksflimmer/-fladder

Förmaksflimmer/-fladder har rapporterats hos patienter som behandlats med tolebrutinib. Patienter med tidigare hjärtarytmier, särskilt förmaksflimmer/-fladder, och patienter med riskfaktorer för att utveckla förmaksflimmer (t.ex. hjärtsvikt eller hypertoni) kan ha en ökad risk. Patienten ska övervakas

avseende tecken och symtom på förmaksflimmer/-fladder såsom hjärtklappning, yrsel, andnöd eller obehag i bröstet, och sådana tecken och symtom ska hanteras på lämpligt sätt.

Själv mordstankar och -beteende

Ett orsakssamband mellan behandling med tolebrutinib och ökad risk för själv mordstankar och -beteende har inte fastställts, men fall av själv mordstankar och -beteende har rapporterats hos patienter som behandlats med tolebrutinib. Patienter och vårdare ska uppmanas att vara uppmärksamma på ovanliga humör- eller beteendeförändringar eller uppkomsten av själv mordstankar, själv mordsbeteende eller tankar om självskada och att omedelbart rapportera sådana symtom till hälso- och sjukvårdspersonal.

Interaktioner med måttliga eller starka CYP2C8-hämmare

Användning av läkemedel som hämmar aktiviteten av CYP2C8 förväntas resultera i ökade nivåer av tolebrutinib och minskade nivåer av den aktiva M2-metaboliten. Som en försiktighetsåtgärd ska samtidig användning av måttliga eller starka CYP2C8-hämmare med tolebrutinib undvikas (se avsnitt 4.5).

Interaktioner med måttliga eller starka CYP3A/2C8-inducerare

Samtidig användning av tolebrutinib och måttliga eller starka CYP3A/2C8-inducerare ska undvikas. Om en måttlig eller stark CYP3A/2C8-inducerare måste användas under en kort tid (< 2 veckor), kan behandlingen med tolebrutinib fortsätta. Effekterna av tolebrutinib kan minska under denna tid (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne med känd effekt

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tolebrutinib metaboliseras huvudsakligen av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4. Den aktiva M2-metaboliten bildas från tolebrutinib uteslutande via CYP2C8 och metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4/5 och i mindre utsträckning av CYP2D6.

Starka eller måttliga CYP2C8-hämmare

Samtidig administrering av en stark CYP2C8-hämmare (gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen) ökade AUC och C_{max} för tolebrutinib 8,4-faldigt respektive 5,4-faldigt, medan AUC och C_{max} för M2 minskade 25-faldigt respektive 50-faldigt, jämfört med enskild administrering av tolebrutinib i samband med måltid. Den kliniska relevansen av denna interaktion är osäker. Som en försiktighetsåtgärd ska samtidig användning av starka CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil) eller måttliga CYP2C8-hämmare (t.ex. deferasirox, letermovir, selperkatnib) med tolebrutinib undvikas (se avsnitt 4.4). Vid känd CYP2C8 poor metaboliser-status hos en patient ska försiktighet iakttas på grund av potentiella förändringar i exponering för tolebrutinib och M2.

Starka eller måttliga CYP3A/2C8-inducerare

Samtidig administrering av en stark CYP3A/2C8-inducerare (rifampicin 600 mg en gång dagligen) minskade både AUC och C_{max} för tolebrutinib 6,2-faldigt, medan AUC och C_{max} för M2 minskade 2,4-faldigt respektive 1,9-faldigt hos friska försökspersoner. Den måttliga CYP3A/2C8-induceraren efavirenz kan också minska exponeringen för tolebrutinib och M2-metaboliten. Samtidig administrering av tolebrutinib med starka CYP3A/2C8-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesört) eller måttliga CYP3A/2C8-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin,

nafcillin) ska undvikas. Om en måttlig eller stark CYP3A/2C8-inducerare måste användas kortvarigt (< 2 veckor) kan behandling med tolebrutinib fortsättas (se avsnitt 4.4).

Immunsuppressiva medel

Försiktighet ska iakttas vid användning av andra immunsuppressiva medel (t.ex. kortikosteroider som används under en lång tid, icke-biologiska och biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska medel [DMARD], mykofenolatmofetil, cyklofosamid, azatioprin) samtidigt med tolebrutinib (se avsnitt 4.4).

Immuniseringar

Säkerheten vid immunisering med levande försvagade eller levande vacciner (t.ex. varicella zoster-vaccin, oralt poliovaccin, nasalt influensavaccin) efter behandling med tolebrutinib har inte studerats och därför måste sådana vaccinationer undvikas på grund av den eventuella risken för infektioner. Effekten av icke-levande vacciner kan minska under behandling med tolebrutinib (se avsnitt 4.4).

Trombocythämmande medel eller antikoagulantia

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av tolebrutinib och antikoagulantia (t.ex. warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) eller trombocythämmande medel (t.ex. klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) på grund av risken för blödning. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska tecken och symtom på blödning kontrolleras oftare (se avsnitt 4.4).

Transportörsubstrat

Tolebrutinib har visat sig ha potential att hämma P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- och MATE1-transportörerna *in vitro*. Det finns en möjlig risk för läkemedelsinteraktioner och därför ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av tolebrutinib och känsliga substrat för P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller MATE1 med ett snävt terapeutiskt intervall (t.ex. digoxin, ciklosporin, takrolimus).

Starka CYP3A-hämmare

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken hos tolebrutinib observerades vid samtidig administrering med en stark CYP3A-hämmare (itakonazol 200 mg dagligen). Samtidig administrering av tolebrutinib 60 mg i samband med måltid med itakonazol (200 mg en gång dagligen i 4 dagar) ökade AUC och C_{max} för tolebrutinib 1,88-faldigt samt AUC och C_{max} för M2 1,78-faldigt. Ingen dosjustering av tolebrutinib krävs vid samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data tillgänglig från användningen av tolebrutinib hos gravida kvinnor. Tolebrutinib och/eller dess metaboliter passerar placentan hos kaniner. Data från djurstudier med tolebrutinib tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns dock inte tillräcklig information om embryofetal utveckling avseende den aktiva metaboliten M2 och därför kan en risk för det ofödda barnet inte uteslutas (se avsnitt 5.3). Cenrifki rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om utsöndringen av tolebrutinib eller dess metaboliter i bröstmjolk. En risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste

fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av Cenrifki på fertiliteten hos människor är okända. Data från djurstudier med tolebrutinib och dess M2-metabolit visade inga negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är covid-19 (25,5 %) och övre luftvägsinfektioner (16,9 %) (se avsnitt 4.4). Den vanligaste allvarliga biverkningen är covid-19-relaterad pneumoni (1,1 %).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i de kliniska studierna med tolebrutinib anges nedan i tabell 2. Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvenskategorier. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Covid-19 ¹ Övre luftvägsinfektioner ¹	Influensa Nedre luftvägsinfektioner och lunginfektioner ¹
Blodkärl		Ökad benägenhet för blåmärken ² Petekier Kontusion
Magtarmkanalen		Buksmärta ¹
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Rikliga menstruationsblödningar ²
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ³

¹ Inkluderar flera föredragna termer.

² Poolade data från de kliniska studierna EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) och EFC16034 (GEMINI II)

³ ALAT högre än 3 gånger ULN.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsinducerad leverskada (drug-induced liver injury, DILI)

I den pivotala studien EFC16645 (HERCULES) observerades ALAT-förhöjningar högre än 3 gånger den övre normalgränsen (ULN) hos 4,0 % av patienterna som behandlades med tolebrutinib och 1,6 % av patienterna som fick placebo. Bland de 754 patienter som behandlades med tolebrutinib upplevde 0,5 % ALAT-förhöjningar högre än 20 x ULN, och 0,3 % hade ALAT-förhöjningar högre än 3 x ULN

med samtidiga bilirubinökningar högre än 2 x ULN, alla utan alternativa orsaker till DILI och alla inträffade inom tre månader efter påbörjad behandling med tolebrutinib. Hos majoriteten av patienterna normaliserades leverenzymerna spontant utan följd tillstånd efter permanent utsättning av tolebrutinib. En patient utvecklade leversvikt som krävde levertransplantation och avled senare på grund av en post-transplantationskomplikation (se avsnitt 4.4).

Infektioner

I den pivotala studien EFC16645 (HERCULES) upplevde 54,4 % av patienterna som fick tolebrutinib infektioner med 5,2 % som rapporterade svåra (grad 3 eller högre) infektioner jämfört med de som behandlades med placebo (2,9 %). De vanligaste infektionsbiverkningarna var covid-19 (25,5 %) och övre luftvägsinfektioner (16,9 %). Majoriteten av dessa patienter fick symtomlindring utan permanent utsättning av tolebrutinib. Ett dödsfall på grund av pneumoni (bakteriell) inträffade dock hos en funktionshindrad patient i en situation med fördröjd vård som behandlats med tolebrutinib 60 mg i 1,8 år (se avsnitt 4.4).

Petekier, ökad benägenhet för blåmärken, rikliga menstruationsblödningar, kontusioner

I den pivotala studien EFC16645 (HERCULES) upplevde 2,7 % av patienterna som fick tolebrutinib petekier, jämfört med 0,3 % av dem som fick placebo och 3,9 % av patienterna som fick tolebrutinib upplevde kontusioner, jämfört med 1,1 % av dem som fick placebo. I de kliniska studierna EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) och EFC16034 (GEMINI II) hade 1,5 % av patienter som fick tolebrutinib en ökad benägenhet för blåmärken, jämfört med 0 % av dem som fick placebo och 0,3 % av dem som fick teriflunomid, och 1,7 % av patienter som fick tolebrutinib upplevde rikliga menstruationsblödningar, jämfört med 0,3 % av dem som fick placebo och 1 % av dem som fick teriflunomid. 1 % av patienterna med kraftiga menstruationsblödningar utvecklade också mild till måttlig anemi. Inga av petekierna, blåmärkena, de rikliga menstruationsblödningarna eller kontusionerna var associerade med trombocytopeni i kliniska studier. De flesta fall var milda. Patienter som behandlades med antikoagulantia eller trombocythämmande medel, de med signifikant blödningshistorik inom 6 månader före screening, blödningsrubbingar, känd trombocytdysfunktion, trombocytantal under 150 000/mikrol ($150 \times 10^9/l$) eller större kirurgi inom 4 veckor före screening exkluderades från studierna (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Cenrifki 240 mg dagligen i upp till 14 dagar tolererades väl av friska vuxna försökspersoner. Tecken och symptom på överdosering av tolebrutinib har inte fastställts och det finns ingen specifik behandling vid överdosering. Patienter som upplever överdosering ska övervakas noggrant och ges lämplig understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA62

Verkningsmekanism

Tolebrutinib är främst en hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK). Även om den exakta mekanismen genom vilken tolebrutinib utövar sin terapeutiska effekt vid MS inte är helt klarlagd, finns det bevis

som stödjer att det hämmar aktiveringen av B-celler, makrofager och mikroglia i periferin och centrala nervsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Medianandelen BTK bundna av läkemedlet vid steady state i mononukleära celler från perifert blod upprätthölls på mer än 90 % över 24 timmar hos friska försökspersoner som fick tolebrutinib 60 mg/dag med en måltid.

Hjärtelektrofysiologi

Effekten av tolebrutinib och den aktiva M2-metaboliten på QTc-intervallet utvärderades med hjälp av koncentration–QTc-effektmodellering av data som erhållits under en fas 1-studie med EKG-registrering av hög kvalitet. Det fanns inga effekter på QTc-intervallet eller andra EKG-parametrar vid engångsdoser på upp till 300 mg tolebrutinib.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av tolebrutinib vid SPMS utvärderades hos vuxna patienter i en randomiserad, dubbelblind, 2-armad, placebokontrollerad, händelse driven, pivotal multicenterstudie, studie EFC16645 (HERCULES) med parallellgrupper och en variabel behandlingstid på cirka 24 till 48 månader.

Totalt 1 131 patienter randomiserades 2:1 till att få antingen tolebrutinib 60 mg dagligen (n = 754) eller matchande placebo dagligen (n = 377). Alla patienter (18 till 60 år) hade en tidigare diagnos på skovvist förlöpande multipel skleros (RRMS), en aktuell diagnos på SPMS, dokumenterad funktionsnedsättande progression observerad under de 12 månaderna före screening, ett baslinjevärde på 3 till 6,5 på funktionsförmåga enligt funktionsskalan EDSS (Expanded Disability Status Scale), och frånvaro av kliniska skov under minst 24 månader. Inga patienter exkluderades baserat på MR-aktivitet vid baslinjen. Patienter med ALAT, ASAT eller total bilirubin högre än 1,5 x ULN (om det inte berodde på Gilberts syndrom eller icke-leverrelaterad sjukdom) eller ALP högre än 2 x ULN exkluderades. Neurologiska utvärderingar utfördes var 12:e vecka och vid tidpunkten för ett misstänkt skov. Hjärn-MRT utfördes vid baslinjen och vid månad 6, 12, 18, 24, 36 och sedan årligen till studiens slut.

Demografin och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Vid baslinjen var medelåldern för patienterna 48,9 år; 61,5 % var kvinnor. Mediantiden sedan debut av RRMS-symtom var 16,2 år och medelvärdet för EDSS-poäng var 5,5. Vid baslinjen hade 12,7 % av patienterna en eller flera Gd-förstärkande T1-lesioner.

Det primära effektmåttet var tid till debut av 6-månaders bekräftad funktionsnedsättande progression (confirmed disability progression, CDP). Progression av funktionsnedsättning definierades som en ökning med 1,0 poäng eller mer från EDSS-baslinjevärdet när EDSS-baslinjevärdet var 5,0 eller mindre, eller med 0,5 poäng eller mer när EDSS-baslinjevärdet var över 5,0. Funktionsnedsättande progression ansågs bekräftad när ökningen av EDSS-poängen fastställdes vid ett planerat besök minst 6 månader efter den initiala dokumentationen av neurologisk försämring och när båda EDSS-bedömningarna (vid debut och bekräftelse) inte hade visat några skov under de föregående 90 dagarna. Ytterligare utfallsmått inkluderade nya eller förstörande T2-hyperintensiva lesioner, fördröjning av funktionsnedsättande progression bekräftad vid 3 månader, 6-månaders bekräftad funktionsförbättring (confirmed disability improvement, CDI), och 20 % ökning i T25-FW-testet (timed 25-foot walk test) och 9-HPT-testet (9-hole peg test) bekräftad under minst 3 månader.

Baserat på en tid-till-händelse-analys var risken för 6-månaders CDP signifikant minskad med 31 % hos patienter som behandlades med tolebrutinib jämfört med placebo (se figur 1). Tolebrutinib minskade också signifikant risken för 3-månaders CDP med 24 %. MRT-analys visade att patienter som behandlades med tolebrutinib hade en signifikant minskning med 38 % i det justerade medelvärdet av antalet nya och/eller förstörande T2-hyperintensiva lesioner per år jämfört med patienter som behandlades med placebo. Totalt sett uppnådde resultaten av de sekundära effektmåtten

"ihållande 20 % ökning i 9-HPT och i T25-FW i minst 3 månader" och "6-månaders CDI" inte formell statistisk signifikans baserat på en förspecificerad hierarkisk testordning.

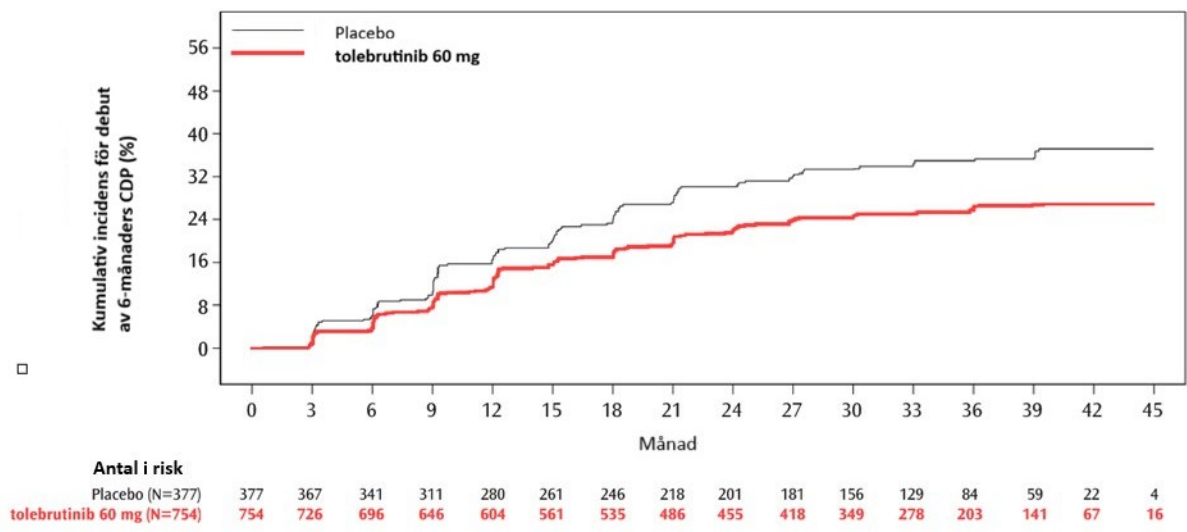
Mer detaljerade effektresultat presenteras i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvor för 6-månaders CDP visas i figur 1.

Tabell 3 - Kliniska effektmått och MRT-effektmått hos vuxna SPMS-patienter i studien EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg dagligen N = 754	Placebo N = 377
Kliniska utfall		
6-månaders CDP, Andel patienter	22,6 %	30,7 %
Hazardkvot (95% KI)	0,69 (0,55, 0,88)*	
3-månaders CDP, Andel patienter	27,6 %	34,2 %
Hazardkvot (95% KI)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Ihållande 20 % ökning i 9-HPT i minst 3 månader, Andel patienter	19,0 %	19,6 %
Hazardkvot (95% KI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Ihållande 20 % ökning i T25-FW i minst 3 månader, Andel patienter	41,1 %	49,6 %
Hazardkvot (95% KI)	0,77 (0,64, 0,92)	
6-månaders CDI, Andel patienter	8,6 %	4,5 %
Hazardkvot (95% KI)	1,88 (1,10, 3,21)	
MRT-effektmått		
Nya och/eller förstorande T2-hyperintensa lesioner per år	1,8	2,9
Relativ risk (95 % KI)	0,62 (0,43, 0,90)*	

* Multiplicitetskontrollerad, statistiskt signifikant

Bild 1: Studie EFC16645 (HERCULES) - Kaplan-Meier-diagram över kumulativ incidens för debut av 6-månaders CDP - ITT-population



Tolebrutinib visade en sammantagen fördel avseende tiden till debut av 6-månaders CDP hos patienter med eller utan Gd-förstärkande T1-lesioner vid baslinjen. Det fanns numeriska skillnader i omfattningen av de erhållna behandlingseffekterna. Behandlingseffekten av tolebrutinib avseende tiden till debut av 6-månaders CDP i undergruppen av patienter med Gd-förstärkande T1-lesioner vid baslinjen (dvs. aktiv SPMS) (N = 142) (riskreduktion 65 %, HR 0,35 [95 % KI 0,18; 0,66]) var numeriskt högre jämfört med den i undergruppen av patienter utan Gd-förstärkande T1-lesioner vid baslinjen (dvs. icke-aktiv SPMS) (N = 989) (riskreduktion 22 %, HR 0,78 [95 % KI 0,60; 1,01]).

Studierna EFC16033 (GEMINI I) och EFC16034 (GEMINI II) var randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade, dubbel-dummystudier med teriflunomid hos patienter med återkommande MS (RMS). Cirka 99 % av de inkluderade patienterna hade diagnostiserats med RRMS och cirka 1 % med SPMS. Ingendera av studierna uppnådde sitt primära mål att visa en signifikant minskning i årlig skovfrekvens (annualised relapse rates, ARR) jämfört med teriflunomid. En förspecificerad analys av kombinerade poolade datafrån båda studierna visade att tolebrutinib minskade den relativa risken för 6-månaders bekräftad försämring av funktionsförmågan (Confirmed Disability Worsening, CDW) med 29 % jämfört med teriflunomid (HR = 0,71 [95% KI 0,53, 0,95]), där 77,9% av 6-månaders CDW-händelserna representerade progression oberoende av skovaktivitet (PIRA) definierad som frånvaro av adjudicerade skov inom 90 dagar före eller efter debut av tilltagande funktionsnedsättning

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tolebrutinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tolebrutinib har studerats hos friska försökspersoner samt patienter med MS. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och AUC för tolebrutinib ökade mer än dosproportionellt med doser mellan 5 och 60 mg, men nära dosproportionellt med doser mellan 60 och 300 mg. Vid den rekommenderade dosen på 60 mg dagligen med en måltid var genomsnittlig steady state AUC (% variationskoefficient [CV]) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) för tolebrutinib 29,6 (60 %) ng•h/ml respektive 9,94 (62 %) ng/ml, och för M2-metaboliten 84,6 (62 %) ng•h/ml respektive 27,5 (59 %) ng/ml. M2-metaboliten cirkulerar med en exponering som är 2,4 till 6,5 gånger högre jämfört med modersubstansen och uppvisar liknande kovalent bindningspotens på nanomolär nivå till BTK som tolebrutinib.

Absorption

Absolut oral biotillgänglighet för tolebrutinib efter en oral engångsdos på 60 mg med en måltid var 10,3 %, vilket är en 2-faldig ökning jämfört med fastande tillstånd. Administrering av en oral engångsdos på 60 mg i samband med måltid ledde till en 1,77-faldig ökning av exponeringen för tolebrutinib utan ökning av exponeringen för M2-metaboliten. Mediantiden för att nå C_{max} för tolebrutinib och M2 var cirka 1,3 timmar i alla studerade populationer.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state för tolebrutinib var cirka 255 l. Den obundna fraktionen av tolebrutinib och M2 *in vitro* varierade från 11,1 till 12,5 % respektive från 8,65 till 38 %. Hos friska försökspersoner förekommer tolebrutinib och M2-metaboliten i cerebrospinalvätskan (cerebrospinal fluid, CSF), med en genomsnittlig CSF-till-plasma-kvot på upp till 1,16 respektive 0,45.

Metabolism

Tolebrutinib metaboliseras huvudsakligen av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4. M2-metaboliten bildas från tolebrutinib uteslutande via CYP2C8 och metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4/5 och i mindre utsträckning av CYP2D6. M2 cirkulerar med en exponering som är 2,4 till 6,5 gånger högre jämfört med modersubstansen och uppvisar liknande kovalent bindningspotens på nanomolär nivå till BTK som tolebrutinib.

Eliminering

Efter engångsdoser upp till 300 mg och upprepade doser upp till 240 mg var de terminala halveringstiderna för tolebrutinib och M2 liknande (4,4 till 7,8 timmar) och varierade inte beroende på dos efter enkel och upprepad administrering en gång dagligen, utan någon mätbar ackumulering efter upprepad administrering.

Utsöndring

Efter en engångsdos på 60 mg radioaktivt märkt tolebrutinib hos friska försökspersoner återfanns över 90 % av dosen inom 216 timmar, med majoriteten (85 %) av radioaktiviteten inom 72 timmar. 78 % av dosen återfanns i avföringen och 14 % av dosen återfanns i urinen. Oförändrat tolebrutinib utgjorde 3,8 % av den radioaktivt märkta utsöndrade dosen i avföringen och ingen i urinen.

Karakteristika hos specifika patientgrupper

Kön, kroppsvikt, etnicitet och ålder

Baserat på deskriptiv statistik avseende observerade farmakokinetiska koncentrationer hos patienter hade kön, ålder (över intervallet 18 till 76 år), kroppsvikt (över intervallet 37 till 143 kg) och etnicitet ingen betydande effekt på farmakokinetiken för tolebrutinib.

Nedsatt njurfunktion

Efter en oral engångsdos på 60 mg tolebrutinib i samband med måltid hos försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion (GFR mindre än 30 ml/min) som inte kräver dialys, var C_{max} och AUC för det totala och obundna tolebrutinib hos deltagarna något högre ($\leq 1,6$ -faldigt) jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. För det totala och obundna M2 var C_{max} liknande, och AUC var något högre ($\leq 1,2$ -faldigt). Det finns mycket begränsade data för patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Tolebrutinib har inte studerats hos patienter som kräver dialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Efter en oral engångsdos på 60 mg tolebrutinib i samband med måltid hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion var AUC för totalt och obundet tolebrutinib och AUC för totalt och obundet M2 liknande (mellan 0,87- och 1,26-faldiga). Inga formella studier genomfördes för att undersöka

effekterna av måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för tolebrutinib. Tolebrutinib är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion och hos patienter med ALAT eller ASAT i serum vid baslinjen högre än 1,5 x ULN, alkaliskt fosfatas högre än 2 x ULN (om det inte förklaras av en stabil kronisk leversjukdom) eller total bilirubin högre än 1,5 x ULN (om det inte beror på Gilberts syndrom eller icke-leverrelaterad sjukdom) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Hos råttor observerades dosbegränsande toxicitet i toxicitetsstudien med oralt tolebrutinib på 6 månader, bestående av effekter på immunsystemet (minskat antigensvar och ökad känslighet för rektala parasiter), blödning i olika vävnader och organ (inklusive intraokulär blödning) och hudlesioner. Mikroskopiska fynd i bukspottkörteln (fibros, kronisk inflammation och blödningar) korrelerade med den artspecifika bukspottkörteltoxiciteten för BTK-hämmare hos råttor. I allmänhet observerades toxiciteter vid den lägsta administrerade dosen motsvarande 23 respektive 29 gånger AUC vid steady state vid den maximala rekommenderade humana dosen (maximum recommended human dose, MRHD) hos han- och honråttor.

I en särskild toxicitetsstudie på 6 månader med oral administrering av M2-metaboliten till råttor observerades liknande toxiciteter som observerades med tolebrutinib vid den lägsta administrerade dosen motsvarande 6 respektive 12 gånger AUC för M2 vid steady state vid MRHD av tolebrutinib hos han- och honråttor.

I den 2 år långa karcinogenicitetsstudien med tolebrutinib på råttor förekom blödningar, hudlesioner, effekter på immunsystemet och fynd i bukspottkörteln vid den lägsta administrerade dosen, motsvarande 1,2 respektive 4,4 gånger AUC vid steady state vid MRHD hos han- och honråttor. Ökad mortalitet förekom hos hanråttor vid exponering 10 gånger AUC vid steady state vid MRHD, särskilt som en följd av för tidig eutanasi på grund av allvarliga intraokulära blödningar. Sammantaget tyder dessa fynd på att långvarig tolebrutinibbehandling verkar sänka exponeringsmarginalen för toxicitet till det kliniskt relevanta problemområdet.

I den 9 månader långa toxicitetsstudien med tolebrutinib på hundar observerades icke-skadlig ökad blödningstendens i flera organ vid exponering som var minst 15-faldig jämfört med AUC vid steady state vid MRHD.

Gentoxisk och karcinogen potential

Ingen gentoxisk eller karcinogen potential observerades för tolebrutinib eller M2-metaboliten baserat på gängse *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxicitet

Inga effekter av tolebrutinib observerades avseende reproduktionsrelaterad utveckling, embryofetal utveckling eller pre-/postnatal utveckling hos råttor och kaniner vid exponeringar som var avsevärt större än exponeringen hos människa (> 100-faldiga jämfört med AUC vid steady state vid MRHD).

I en studie där man utvärderade effekten av tolebrutinib på den embryofetala utvecklingen hos kaniner noterades dock dosberoende ofullständig ossifikation av tungbenet vid kliniskt relevant exponering för M2-metaboliten (<1,3-faldig jämfört med AUC vid steady state för M2 vid MRHD av tolebrutinib). Observationens relevans hos människa är okänd.

Inga biologiskt betydande effekter av M2-metaboliten sågs efter direkt oral administrering i studier på råttor avseende fertilitet eller pre- och postnatal utveckling vid kliniskt relevanta exponeringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Krospovidon (typ A)
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos
Titandioxid
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Makrogol (polyetylen glykol) (400)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyamid/aluminium/poly(vinylklorid)–aluminiumblister insatta i plånboksförpackningar (7 eller 28 filmdragerade tabletter) och förpackade i kartonger innehållande 7, 28 eller 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2011/001

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Cenrifki i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att minimera risken för läkemedelsinducerad leverskada (DILI).

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där Cenrifki marknadsförs, all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter som förväntas förskriva, expediera eller använda Cenrifki har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- Utbildningsmaterial för patienter

1. Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Produktresumé.
- Förskrivarguide.

1.1 Förskrivarguide:

Förskrivarguiden innehåller följande huvudelement:

- Lista över kontraindikationer.
- Relevant information om risken för DILI, dess övervakning och hantering:
 - Bakgrund:
 - Kliniskt signifikant DILI har rapporterats i tolebrutinib kliniska fas 3-studier, inklusive en patient som utvecklade leversvikt som krävde transplantation och som senare avled på grund av en post-transplantationskomplikation.
 - Incidens av förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) i serum i kliniska studier, i enlighet med produktresumén.
 - Alla fall av ALAT-förhöjningar > 20 x övre normalgränsen (ULN) eller ALAT-förhöjningar > 3 x ULN med samtidiga bilirubinökningar > 2 x ULN inträffade inom 12 veckor efter påbörjad tolebrutinibbehandling.
 - Motivering för den veckovisa övervakningen under de första 12 veckorna.
 - Behandlingsstart:
 - Kontrollera serumtransaminaser och total bilirubin före behandlingsstart, sedan veckovis under de första 12 veckorna, månadsvis under månad 4 till 12, sedan var 6:e månad mellan månad 12 och 24 av tolebrutinibbehandling:
 - ~ Överväg ytterligare övervakning när tolebrutinib ges tillsammans med andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel.
 - Under behandling:
 - Följ rekommenderade åtgärder (inklusive behandlingsmodifieringar) för hantering av förhöjda transaminaser och symtom som tyder på leverdysfunktion.
 - Undvik användning av sådana växtbaserade läkemedel eller kosttillskott som potentiellt är hepatotoxiska.
- Viktig information att kommunicera till patienten:
 - Ge patientguiden till patienten och informera patienten om att ett patientkort är inkluderat i förpackningen och att patienten alltid ska ha kortet med sig under behandlingen.
 - Informera patienten om vikten av att göra tester avseende serumtransaminaser och total bilirubin före behandlingsstart, sedan veckovis under de första 12 veckorna, månadsvis under månad 4 till 12, sedan var 6:e månad mellan månad 12 och 24 av tolebrutinibbehandling.
 - Informera patienten om tecken och symtom på DILI.
 - Informera patienten om vikten av att meddela förskrivaren vid förhöjda leverenzym.
 - Informera patienten om vikten av att meddela förskrivaren vid tecken på DILI.
 - Informera patienten om att förskrivaren omedelbart ska informeras om ett leverfunktionstest missas.
 - Informera patienten om att användning av sådana växtbaserade läkemedel eller kosttillskott som potentiellt är hepatotoxiska ska undvikas under behandlingen.

2. Utbildningsmaterial för patienter

- Bipacksedel
- Patientguide
- Patientkort

2.1 Patientguide:

Patientguiden innehåller följande huvudelement:

- En rekommendation att läsa bipacksedeln och patientguiden innan behandling påbörjas.
- En beskrivning av risken för DILI.
- En beskrivning av tecknen och symtomen på DILI.
- En beskrivning av bästa tillvägagångssätt om tecken och symtom på DILI uppstår.
- Vikten av och behovet av att göra tester avseende serumtransaminaser och total bilirubin före behandlingsstart, sedan veckovis under de första 12 veckorna och månadsvis under månad 4 till 12, sedan var 6:e månad mellan månad 12 och 24 av tolebrutinibbehandling.
- Informera omedelbart förskrivaren om ett leverfunktionstest missas.

2.2 Patientkort:

Patientkortet (ingår i varje förpackning, tillsammans med bipacksedeln) överensstämmer med produktinformationen och inkluderar följande viktiga element:

- Påminn patienten om att tolebrutinib kan orsaka svåra leverproblem och kräver noggrann följsamhet till regelbunden övervakning av leverfunktionen.
- Symtom kan inkludera trötthet, illamående, kräkningar, smärta i buken, feber, utslag eller klåda i huden, aptitlöshet eller minskat intresse för mat, mörk urin eller gulfärgning av hud eller ögon.
- Uppsök eller rådfråga läkare omedelbart om symtom på leverproblem uppkommer.
- Inkludera den förskrivande läkarens kontaktuppgifter.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cenrifki 60 mg filmdragerade tabletter
tolebrutinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tolebrutinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cenrifki 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cenrifki 60 mg filmdragerade tabletter
tolebrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

Varje tablett innehåller 60 mg tolebrutinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

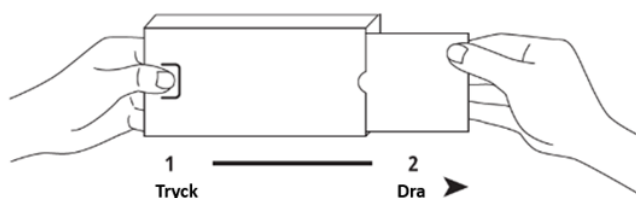
Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

Öppningsinstruktioner:

Tryck ned vid 1 och dra samtidigt vid 2.

Tryck och håll här
Dra ut blisterkort



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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cenrifki 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKILIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTERKORT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cenrifki 60 mg filmdragerade tabletter
tolebrutinib

Oral användning

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar

Måndag

Tisdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lördag

Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTRETS ALUMINIUMFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cenrifki 60 mg filmdragerade tabletter
tolebrutinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Patientkort

Kortets framsida

Patientkort - Cenrifki (tolebrutinib)

Detta kort innehåller viktig information om tolebrutinib. **Ha alltid med dig kortet.**
Läs bipacksedeln och patientguiden noggrant innan användning.

Detta läkemedel kan orsaka svåra leverproblem. Din läkare måste kontrollera att din lever fungerar bra. Du måste därför lämna följande blodprover:

- **före behandlingsstart**
- **en gång i veckan** under de första 12 veckorna
- **månadsvis** under månad 4 till 12
- **var 6:e månad** mellan månad 12 och 24.

Se bipacksedeln för ytterligare säkerhetsinformation.

Kortets baksida

Tecken och symtom på leverproblem:

Tala omedelbart om för din läkare om du har symtom såsom trötthet, illamående, kräkningar, smärta i buken, feber, utslag eller klåda i huden, aptitlöshet eller minskat intresse för mat, mörk urin eller gulfärgade ögon eller hud.

Andra läkemedel samt kosttillskott:

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt sådana som kan påverka levern. Detta inkluderar växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Om du är osäker, kontakta läkare.

Den förskrivande läkarens namn:

Den förskrivande läkarens telefonnummer:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Cenrifki 60 mg filmdragerade tabletter tolebrutinib

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Cenrifki är och vad det används för

Cenrifki innehåller den aktiva substansen tolebrutinib. Det är en proteinkinashämmare som är en typ av substans som justerar immunsystemet.

Cenrifki används för behandling av sekundär progressiv multipel skleros (SPMS) hos vuxna som inte har haft några skov under de senaste 2 åren.

Multipel skleros (MS) påverkar det centrala nervsystemet, särskilt nerverna i hjärnan och ryggmärgen. Vid MS fungerar immunsystemet (kroppens försvarssystem) felaktigt och angriper ett skyddande lager (kallat myelinskida) runt nervcellerna och orsakar inflammation, vilket hindrar nerverna från att fungera korrekt. Sekundär progressiv multipel skleros (SPMS) beskrivs som ett stadium av sjukdomen, vilket följer efter en inledande period av skovvis MS (RMS) och kännetecknas av en gradvis, stadig försämring av neurologisk funktion samt ökande funktionsnedsättning.

Även om det inte är helt känt hur den aktiva substansen i Cenrifki (tolebrutinib) fungerar, är det tänkt att den riktar sig mot vissa immunceller i centrala nervsystemet. Dessa kallas B-celler och mikroglia. Det antas att minska aktiveringen av immunsystemet och förhindra inflammation orsakad av MS, vilket gör att sjukdomen utvecklas långsammare.

2. Vad du behöver veta innan du tar Cenrifki

Ta inte Cenrifki:

- om du är allergisk mot tolebrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har måttliga till svåra leverproblem
- om du har ett kraftigt försvagat immunsystem (t.ex. om du har förvärvat immunbristsyndrom [aids], benmärgssjukdom eller svåra infektioner som inte är under kontroll).

Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cenrifki:

- om du har någon leversjukdom
- om du tar eller planerar att ta andra läkemedel som kan påverka din lever, särskilt under de första 12 veckorna av behandlingen med Cenrifki. Din läkare kan behöva överväga andra alternativ till dessa läkemedel.
- om du använder eller planerar att använda växtbaserade läkemedel eller kosttillskott. Vissa av dessa kan påverka din lever och du ska undvika att använda dem medan du tar Cenrifki.
- om du har en infektion, eller om din kropp inte kan bekämpa infektioner (se avsnitt 2 "Infektioner")
- om du kommer att få något vaccin (se avsnitt 2 "Vaccinationer")
- om du har en blödningsrubbnings, nyligen har genomgått en operation eller har en planerad operation, eller om du tar läkemedel som kan öka din risk för blödning (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Cenrifki")
- om du tidigare har haft oregelbundna hjärtslag, särskilt förmaksflimmer
- om du har eller har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Du (eller din vårdare) ska omedelbart kontakta din läkare om du får sådana tankar.
- om du tar läkemedel som kan påverka nivåerna av Cenrifki i blodet (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Cenrifki").

Detta läkemedel kan göra att din lever inte fungerar korrekt, särskilt under de första 12 veckorna. Informera omedelbart din läkare om du har tecken som kan tyda på eventuella leverproblem såsom:

- trötthet
- illamående
- kräkningar
- smärta i buken (magen)
- feber
- utslag eller klåda i huden
- aptitlöshet eller minskat intresse för mat
- mörk urin
- gulfärgning av hud eller ögon (gulsot).

För att hjälpa till att minska risken för leverproblem kommer vårdpersonalen att ta ett blodprov för att kontrollera din lever:

- innan du börjar ta detta läkemedel
- efter att du börjat ta detta läkemedel
 - en gång i veckan under de första 12 veckorna
 - sedan en gång i månaden från månad 4 till 12
 - sedan en gång var 6:e månad från månad 12 till 24
 - därefter kommer vårdpersonalen att ge dig råd om när du ska schemalägga framtida blodprover och hur ofta de ska genomföras.

Om du var tvungen att sluta ta Cenrifki på grund av avvikande levertestresultat, eller om du har haft ett behandlingsuppehåll på ett år eller längre, ska du börja från början med det blodprovsschema som beskrivs ovan när du återupptar behandlingen med Cenrifki.

Om du missar ett schemalagt blodprov, informera omedelbart din läkare och boka om blodprovet för att genomföras så snart som möjligt.

Infektioner

- Tala med läkare innan du tar Cenrifki om du har en infektion eller om din kropp inte kan bekämpa infektioner. Cenrifki kan öka din sannolikhet att få infektioner. Om du har en aktiv infektion får du inte börja ta Cenrifki förrän infektionen har försvunnit.
- Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar några tecken eller symtom på infektion såsom hosta, feber, täppt eller rinnande näsa, halsont eller huvudvärk under behandling med Cenrifki. Din läkare kommer att utvärdera dig och kan behöva avbryta behandlingen tillfälligt om du utvecklar en allvarlig infektion.
- Läkemedel som kan försvaga ditt immunsystem (såsom immunsuppressiva medel) kan öka din risk för infektioner när de används tillsammans med Cenrifki (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Cenrifki"). Din läkare ger dig råd om hur du ska gå tillväga om du behöver ta sådana läkemedel under behandlingen med Cenrifki.

Vaccinationer

- Tala om för läkare om du nyligen har fått något vaccin eller om du kommer att få något vaccin i den närmaste framtiden.
- Du måste undvika vaccinationer med levande eller levande försvagade vacciner under behandling med Cenrifki, eftersom det kan öka din sannolikhet att få infektioner (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Cenrifki").
- Om du behöver ett levande eller levande försvagat vaccin ska det ges minst 2 månader innan du påbörjar behandling med Cenrifki.
- Cenrifki kan påverka hur väl icke-levande vacciner fungerar. Din läkare kan råda dig att ta alla rekommenderade icke-levande vacciner innan du påbörjar behandling med Cenrifki.

Patientguide

Din läkare kommer att ge dig en patientguide som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till när du får behandling med Cenrifki. Det är viktigt att du läser denna guide.

Patientkort

Ett patientkort ingår i denna förpackning. Läs kortet noggrant, ha det alltid med dig under behandlingen och visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i din vård.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Säkerheten och effekten för Cenrifki har inte fastställts.

Andra läkemedel och Cenrifki

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptbelagda läkemedel, receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Cenrifki kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar och vissa andra läkemedel kan påverka hur detta läkemedel fungerar. Läkemedel, växtbaserade läkemedel eller kosttillskott som kan vara skadliga för levern kan öka risken för leverskada när de tas tillsammans med Cenrifki (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

I synnerhet, innan du tar detta läkemedel, tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel.

Läkemedel som kan öka nivåerna av Cenrifki i blodet, vilket kan öka risken för biverkningar. Sådana läkemedel är till exempel

- gemfibrozil – ett läkemedel som används för att sänka kolesterol
- deferasirox – ett läkemedel som används för att behandla järnöverskott
- letermovir – ett läkemedel som används för att förebygga virusinfektioner efter benmärgstransplantation
- selperkatinib – ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer.

Läkemedel som kan minska nivåerna av Cenrifki i blodet, vilket kan göra Cenrifki mindre effektivt. Sådana läkemedel är till exempel

- johannesört – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro
- rifampicin, nafcillin – antibiotika som används för att behandla bakteriella infektioner
- karbamazepin, fenytoin – läkemedel som används för att behandla epilepsi och nervsmärta
- efavirenz, etravirin – läkemedel som används för att behandla hivinfektion
- bosentan – ett läkemedel som används för att behandla högt blodtryck i lungorna.

Läkemedel som kan förtunna ditt blod, vilket kan öka risken för blödning. Sådana läkemedel är till exempel

- warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban – läkemedel som förhindrar blodproppar (antikoagulantia)
- klopidogrel, tikagrelor, prasugrel – läkemedel som förhindrar att blodplättar klumpas ihop sig (trombocythämmande medel).

Läkemedel som kan öka risk för infektioner. Sådana läkemedel är till exempel

- läkemedel som kan försvaga ditt immunsystem – immunsuppressiva medel såsom mykofenolatmofetil, cyklofosamid eller azatioprin samt läkemedel som används för att behandla inflammation, såsom sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (DMARD) eller kortikosteroider som används under en lång tid (se avsnitt 2 "Infektioner")
- levande eller levande försvagade vacciner – såsom vattkoppsvaccin, poliovaccin som ges via munnen eller influensavaccin som ges via näsan (se avsnitt 2 "Vaccinationer").

Läkemedel vilkas nivåer i blodet kan öka när de tas tillsammans med Cenrifki, vilket kan öka risken för biverkningar. Försiktighet ska iaktas när sådana läkemedel tas tillsammans med Cenrifki. Sådana läkemedel är till exempel

- ciklosporin och takrolimus – läkemedel som används för att minska immunreaktioner och förhindra organavstötning
- digoxin – ett läkemedel som används för att behandla hjärtrytmrubbningar eller andra hjärtproblem.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns begränsad mängd data från användningen av Cenrifki hos gravida kvinnor. En risk för ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas. Cenrifki rekommenderas därför inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Det är inte känt om Cenrifki passerar över i bröstmjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Om du ammar eller planerar att amma, tala med din läkare innan du använder detta läkemedel. Du och din läkare måste fatta ett beslut om du ska amma medan du tar detta läkemedel efter att ha tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Cenrifki förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Cenrifki innehåller laktos

Cenrifki innehåller laktos (en typ av socker). Om du har fått veta av din läkare att du har en intolerans mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Cenrifki

Behandling med Cenrifki ska inledas och övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av multipel skleros.

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

Cenrifki finns tillgänglig som en tablett som tas via munnen. Rekommenderad dos är 60 mg en gång dagligen med en måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Din läkare kommer att kontrollera din leverfunktion före och under behandling med Cenrifki. Beroende på resultaten av dessa leverfunktionstester kan din behandling avbrytas tillfälligt eller avslutas permanent.

Om du har tagit för stor mängd av Cenrifki

Om du har tagit för mycket Cenrifki, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Cenrifki

Ta dosen så snart som möjligt samma dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Cenrifki

Sluta inte ta Cenrifki eller ändra din dos utan att först tala med din läkare. Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar:

Cenrifki kan göra att din lever inte fungerar korrekt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).

Tala om för din läkare om du har symtom såsom trötthet, illamående, kräkningar, smärta i buken, feber, utslag eller klåda i huden, aptitlöshet eller minskat intresse för mat, mörk urin eller gulfärgning av hud eller ögon.

Cenrifki kan öka din sannolikhet att utveckla infektioner (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).

Detta läkemedel kan orsaka luftrörskatarr (bronkit) eller lunginflammation (pneumoni). Tala om för din läkare om du har eller utvecklar symtom på infektion såsom hosta, feber, täppt eller rinnande näsa, halsont och huvudvärk.

Andra biverkningar:

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

- covid-19

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

- influensa
- små röda eller lila fläckar orsakade av blödning i huden (petekier)
- ökad risk för blåmärken
- magsmärtor (buksmärtor)
- rikliga menstruationsblödningar
- blåmärken (kontusioner).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Cenrifki ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, plånboksförpackningen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är tolebrutinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tolebrutinib. Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hypromellos, krospovidon (typ A), magnesiumstearat, titandioxid, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), makrogol (polyetylenglykol) (400) (se avsnitt 2 "Cenrifki innehåller laktos).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

60 mg filmdragerad tablett: orange, droppformad, filmdragerad tablett med en längd på 12,7 mm, präglad med "60" på ena sidan.

Ditt läkemedel tillhandahålls i följande förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 7 filmdragerade tabletter i 1 aluminium-aluminiumblister förslutet i en plånboksförpackning av kartong.

Förpackningar med 28 filmdragerade tabletter i 2 aluminium-aluminiumblister (med vardera 14 tabletter) förslutna i en plånboksförpackning av kartong.

Förpackningar med 98 filmdragerade tabletter i 7 aluminium-aluminiumblister (med vardera 14 tabletter) förslutna i en plånboksförpackning av kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frankrike

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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
Tfn: +46 (0)8 634 50 00

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

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