

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cenrifki 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tolebrutiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 140 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tilgakujulised 12,7 mm pikkused oranžid tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „60“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cenrifki on näidustatud sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*’i raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole viimase 2 aasta jooksul esinenud ägenemisi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima *sclerosis multiplex*’i (SM) ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 60 mg suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga. Enne ravi ja ravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse muutmine aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise korral

Tabel 1 võtab kokku soovitusel annuse kohandamiseks ja jälgimiseks patsientidel, kellel tekib ravi ajal transaminaaside aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).

Tabel 1. Ravi kohandamine ja jälgimine transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral

Laboratoorsed kõrvalekalded	Ravi kohandamine
<ul style="list-style-type: none">• ALAT[†] või ASAT[†] > 3 x ja ≤ 5 x ULN[†] kliiniliste sümptomitega[‡] VÕI samaaegse üldbilirubiiniga > 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none">• Ravi tuleb peatada.• Korrata laboriuuringuid iga 2...3 päeva järel kuni ALAT või ASAT väärtused on langustrendis ning jälgida kord nädalas, kuni ALAT või ASAT on alla 1,5 x ULN.• Selgitada välja tõenäolised põhjused.

<ul style="list-style-type: none"> • ALAT või ASAT > 5 x ULN 	<p>Kui tuvastatakse muu põhjus peale ravimist põhjustatud maksakahjustuse (<i>drug-induced liver injury</i>, DILI), võib ravi taasalustamist kaaluda, kui ALAT või ASAT väheneb alla 1,5 x ULN. Ravi taasalustamisel, kui ALAT või ASAT tase on üle 3 x ULN, tuleb ravi jäädavalt lõpetada.</p>
	<p>Kui DILI-le alternatiivset põhjust ei tuvastata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lõpetada ravi jäädavalt, kui esmase sündmusena esines mõni järgmistest: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALAT või ASAT üle 8 x ULN ○ ALAT või ASAT üle 5 x ULN kauem kui 2 nädalat ○ ALAT või ASAT üle 3 x ULN ja üldbilirubiin üle 2 x ULN • kui ülaltoodud kriteeriumid ei ole täidetud, jätkata ravi vastavalt kliinilisele näidustusele.

† ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ULN = normi ülemine piir (*upper limit of normal*)

‡ Väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -hellus, palavik, lööve, isutus, ikterus ja/või eosinofiilia

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb ettenähtud kellaajal vahele, tuleb see võtta samal päeval niipea kui võimalik. Annust ei tohi järgmisel päeval vahelejäänud annuse kompenseerimiseks kahekordistada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Täheldatud farmakokineetiliste kontsentratsioonide kirjeldava statistika põhjal ei ole 65-aastastel ja vanematel patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuigi nendel patsientidel tuleb ravi alustamisel olla ettevaatlik. Tolebrutiniib on vastunäidustatud mõõduka (Childi-Pugh' klass B) kuni raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidele ja patsientidele, kelle ravieelne ALAT või ASAT sisaldus seerumis on üle 1,5 x ULN, aluseline fosfataas üle 2 x ULN (välja arvatud juhul, kui see on seletatav stabiilse kroonilise maksakahjustusega) või üldbilirubiin üle 1,5 x ULN (välja arvatud juhul, kui see on tingitud Gilberti sündroomist või maksaga mitteseotud häirest) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmed väga piiratud, seetõttu tuleb raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsiente tolebrutiniibiga ravida ainult siis, kui kasu kaalub üles riski, ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Cenrifki ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

See ravim on suukaudseks kasutamiseks. Cenrifkit tuleb võtta koos toiduga, eelistatavalt iga päev samal ajal. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsiendid. Patsiendid, kelle ALAT või ASAT ravieelne sisaldus seerumis on üle 1,5 x ULN, alkaalse fosfataasi väärtus üle 2 x ULN (välja arvatud juhul, kui see on seletatav stabiilse kroonilise maksahaigusega) või üldbilirubiin üle 1,5 x ULN (välja arvatud juhul, kui see on tingitud Gilberti sündroomist või maksaga mitteseotud haigusest) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Raske immuunpuudulikkusega patsiendid (nt omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS), luuüdi haigus või rasked, kontrollimata aktiivsed infektsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimist põhjustatud maksakahjustus (DILI)

Kliinilistes uuringutes on Brutoni türosiinkinaasi inhibiitoritega, sh tolebrutiniibiga ravitud patsientidel teatatud kliiniliselt olulisest DILI-st, sh ägedast maksapuudulikkusest, mis on viinud siirdamiseni ja/või surmani (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud maksahaigus, ja patsientidel, kes võtavad teisi hepatotoksilisi ravimeid, taimseid preparaate või toidulisandeid, võib tolebrutiniibi võtmise ajal olla suurem risk DILI tekkeks. Tolebrutiniibi samaaegsel kasutamisel teiste hepatotoksiliste ravipreparaatidega, eriti esimese 12 ravinädala jooksul, tuleb olla ettevaatlik ja võimalusel kaaluda alternatiive nendele ravimitele. Tolebrutiniibiga ravi ajal tuleb vältida potentsiaalselt hepatotoksiliste taimsete preparaatide või toidulisandite kasutamist. Tolebrutiniib on vastunäidustatud mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Raske maksakahjustuse riski vähendamiseks rakendatavad ohutusmeetmed

Ärge alustage tolebrutiniibiga ravi patsientidel, kellel on olemasolev äge või krooniline maksahaigus või kellel on ALAT või ASAT ravieelne sisaldus seerumis üle 1,5 x ULN, alkaalne fosfataas üle 2 x ULN (välja arvatud juhul, kui see on seletatav stabiilse kroonilise maksakahjustusega) või üldbilirubiin üle 1,5 x ULN (välja arvatud juhul, kui see on tingitud Gilberti sündroomist või maksaga mitteseotud haigusest).

Märkimisväärse või pöördumatu DILI riski vähendamiseks tehke ALAT, ASAT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini vereanalüüsid enne ravi alustamist, seejärel iganädalaselt esimese 12 nädala jooksul ja igakuiselt 4. kuni 12. kuul pärast ravi alustamist. 12. ja 24. kuu vahel tehke jälgimine iga 6 kuu järel. Seejärel võib perioodilist jälgimist teha vastavalt vajadusele. Pärast ravi katkestamist transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu või üheaastase või pikema ravipausi järel tuleb uuesti alustada iganädalast jälgimist. Jälgige seerumi transaminaaside ja bilirubiini sisaldust ravi ajal, eriti patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid, nagu väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või hellus paremal pool ülakõhus, palavik, lööve, isutus või ikterus ja/või eosinofiilia. Cenrifki manustamisel koos teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega kaaluge täiendavat jälgimist. Kui kahtlustatakse, et DILI on põhjustatud tolebrutiniibi poolt, lõpetage ravi. Kui tolebrutiniibi poolt põhjustatud maksakahjustus on ebatõenäoline, kuna on leitud muu tõenäoline põhjus, võib ravi jätkamist kaaluda, kui ALAT või ASAT sisaldus langeb alla 1,5 x ULN. Ravi tuleb edasi lükata või jäädavalt lõpetada, kui DILI alternatiivseid põhjuseid ei tuvastata (vt lõik 4.2).

Tervishoiutöötajad peavad olema tuttavad DILI riski juhtimiseks koostatud õppematerjalidega, sealhulgas maksafunktsiooni jälgimise materjalidega. Ravimi väljakirjutajad peavad andma igale patsiendile/hooldajale patsiendijuhendi ja selgitama neile plaanilise laboratoorse jälgimise olulisust, DILI nähte ja sümptomeid ning seda, mida teha DILI nähtude ilmnemisel. Ravimi väljakirjutajad peavad patsiente teavitama ka sellest, et pakendis on patsiendikaart ja et patsiendid peavad seda kaarti ravi ajal kogu aeg kaasas kandma, et seda saaks näidata igale nende raviga seotud tervishoiutöötajale.

Infektsioonid

Tolebrutiniib võib muuta patsiendid infektsioonidele vastuvõtlikumaks. Aktiivse ägeda või kroonilise infektsiooniga, sh oportunistlike infektsioonidega patsiendid ei tohi ravi alustada enne, kui infektsioon(id) on taandunud. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes, hinnata neid viivitamatult ja ravida vastavalt. Kui patsiendil tekib mis tahes tõsine infektsioon, tuleb kaaluda ravi katkestamist tolebrutiniibiga ning enne ravi taasalustamist tuleb uuesti hinnata kasu ja riski. Tolebrutiniib on vastunäidustatud patsientidele, kellel on raske immuunpuudulikkus, luuüdi haigus või rasked, kontrollimata aktiivsed infektsioonid (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine immunosupressantidega

Immunosupressantide ja tolebrutiniibi samaaegse kasutamise ohutust ei ole uuritud. Siiski täheldati tolebrutiniibi samaaegsel kasutamisel immunosupressantidega, sealhulgas kortikosteroididega, suuremat infektsioonimäära. Teiste immunosupressiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel tolebrutiniibiga tuleb olla ettevaatlik. Andmed ei anna lõplikku selgust, kas samaaegne steroidide kasutamine ägenemiste sümptomaatiliseks raviks oli seotud suurenenud infektsiooniriskiga (vt lõik 4.5).

Immuniseerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinidega või elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust pärast tolebrutiniibiga ravi ei ole uuritud. Nõrgestatud elusvaktsiinide või elusvaktsiinide kasutamine võib aga kaasa tuua infektsiooniriski ja seetõttu tuleb seda vältida. Kui on vaja nõrgestatud elusvaktsiine või elusvaktsiine, tuleb neid manustada vähemalt 2 kuud enne tolebrutiniibiga ravi alustamist. Oma toimemehhanismi tõttu B-rakkude funktsioonile võib tolebrutiniib häirida mitte-elusvaktsiinide immuunvastust. Võimaluse korral tuleb enne tolebrutiniibiga ravi alustamist teha kõik vanusele vastavad mitte-elusvaktsiinid vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste (vt lõik 4.5).

Hemorraagiad

Tolebrutiniibiga ravitud patsientidel on teatatud hemorraagiliste juhtude esinemisest (vt lõik 4.8). Kõige sagedamini teatatud verejooksud olid limaskestade ja naha imingud, sh petehhiad, verevalumid suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks ja tugev menstruaalverejooks. Enamik juhte olid kerged. Ühtegi veritsuse juhtu ei seostatud trombotsütopeeniaga. Patsiente tuleb jälgida veritsuse nähtude ja sümptomite, sh petehhiate, verevalumite ja ebatavalise veritsuse suhtes. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on veritsushäired, teadaolev trombotsüütide talitlushäire, trombotsüütide arv alla 150 000/mcl või kui tolebrutiniibi kasutatakse samaaegselt antikoagulantide, trombotsüütidevastaste ainete või muude ravimitega, mis võivad suurendada veritsuse riski (vt lõik 4.5). Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb suurendada veritsuse nähtude ja sümptomite jälgimise sagedust. Kirurgiliste sekkumiste planeerimisel tuleb kaaluda tolebrutiniibiga ravi 3...7 päevaks katkestamise kasu ja riske nii enne kui pärast protseduuri, arvestades operatsiooni iseloomu ja veritsuse riski. Sõltuvalt veritsuse raskusest tuleb tolebrutiniibi manustamine katkestada või lõpetada ja rakendada sobivat sümptomaatilist ravi.

Pahaloomulised kasvaja

Kliinilised uuringud ei näita tolebrutiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvaja riski suurenemist. Siiski on BTK inhibiitoritega ravitud onkoloogilistel patsientidel teatatud teisestest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest, millest kõige sagedasem tüüp on mittemelanoomsed nahavähid.

Kodade virvendus/laperdus

Tolebrutiniibiga ravitud patsientidel teatati kodade virvendusest/laperdusest. Patsiendid, kellel on anamneesis südame rütmihäired, eriti kodade virvendus/laperdus, ja need, kellel on kodade virvenduse tekke riskifaktorid (nt südamepuudulikkus või hüpertensioon), võivad olla suurenenud riskiga. Tuleb jälgida kodade virvenduse/laperduse nähte ja sümptomeid, sealhulgas südamepekslemine, pearinglus, hingeldus või ebamugavustunne rindkeres, ja ravida vastavalt vajadusele.

Suitsiidised mõtted ja käitumine

Põhjuslikku seost tolebrutiniibiga ravi ja suitsiidimõtete ja -käitumise suurenenud riski vahel ei ole kindlaks tehtud, kuid tolebrutiniibi saanud patsientidel on teatatud suitsiidimõtete ja -käitumise juhtudest. Patsiente ja hooldajaid tuleb nõustada olema valvsad ebatavaliste meeleolu- või käitumise muutuste või enesetapumõtete, -käitumise või enesevigastamise mõtete tekkimise suhtes ning teatama sellistest sümptomitest viivitamatult tervishoiutöötajatele.

Koostoimed mõõdukate või tugevate CYP2C8 inhibiitoritega

CYP2C8 aktiivsust inhibeerivate ravimite kasutamine eeldatavasti suurendab tolebrutiniibi sisaldust ja vähendab M2 aktiivse metaboliidi sisaldust. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida mõõdukate või tugevate CYP2C8 inhibiitorite samaaegset kasutamist tolebrutiniibiga (vt lõik 4.5).

Koostoimed mõõdukate või tugevate CYP3A/2C8 indutseerijatega

Tolebrutiniibi samaaegset kasutamist mõõdukate või tugevate CYP3A/2C8 indutseerijatega tuleb vältida. Kui mõõdukate või tugevate CYP3A/2C8 indutseerijat on vaja kasutada lühiajaliselt (< 2 nädalat), võib ravi tolebrutiniibiga jätkata. Tolebrutiniibi toime võib selle aja jooksul väheneda (vt lõik 4.5).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tolebrutiniib metaboliseerub peamiselt CYP2C8 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. Aktiivne metaboliit M2 moodustub tolebrutiniibist ainult CYP2C8 vahendusel ning metaboliseerub peamiselt CYP3A4/5 ja vähemal määral CYP2D6 vahendusel.

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid

Tugeva CYP2C8 inhibiitori (gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine suurendas tolebrutiniibi AUC-d ja C_{max} -i 8,4 ja 5,4 korda, samas kui M2 AUC ja C_{max} vähenesid vastavalt 25 ja 50 korda, võrreldes tolebrutiniibi ühekordse manustamisega koos toiduga. Selle koostoime kliiniline tähtsus on ebaselge. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida tugevate CYP2C8 inhibiitorite (nt gemfibrosiil) või mõõdukate CYP2C8 inhibiitorite (nt deferasiroks, letermoviir, selperkatiniib) samaaegset kasutamist koos tolebrutiniibiga (vt lõik 4.4). Patsiendi teadaoleva CYP2C8 aeglase metaboliseerija staatuse korral tuleb olla ettevaatlik tolebrutiniibi ja M2 ekspositsiooni võimalike muutuste tõttu.

Tugevad või mõõdukad CYP3A/2C8 indutseerijad

Tugeva CYP3A/2C8 indutseerija (rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine vähendas nii tolebrutiniibi AUC-d kui ka C_{max} -i 6,2 korda, samas kui M2 AUC ja C_{max} vähenesid tervetel isikutel vastavalt 2,4 ja 1,9 korda. Mõõdukas CYP3A/2C8 indutseerija efavirens võib samuti

vähendada tolebrutiniibi ja M2 metaboliidi ekspositsiooni. Tolebrutiniibi samaaegset manustamist tugevate CYP3A/2C8 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoin, rifampitsiin, naistepuna) või mõõdukate CYP3A/2C8 indutseerijatega (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, naftsilliin) tuleb vältida. Kui mõõdukat või tugevat CYP3A/2C8 indutseerijat tuleb kasutada lühiajaliselt (< 2 nädalat), võib ravi tolebrutiniibiga jätkata (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid

Teiste immunosupressantide (nt kroonilised kortikosteroidid, mittebioloogilised ja bioloogilised haigust modifitseerivad reumavastased ravimid [*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD-id], mükofenolaatmofetiil, tsüklofosfamiid, asatiopriin) samaaegsel kasutamisel tolebrutiniibiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Immuniseerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinidega või elusvaktsiinidega (nt tuulerõugete, suu kaudu manustatav poliomüeliidi vaktsiin, nina kaudu manustatavad gripivaktsiinid) immuniseerimise ohutust pärast tolebrutiniibiga ravi ei ole uuritud ja seda tuleb vältida võimaliku infektsiooniriski tõttu. Mitte-elusvaktsiinide efektiivsus võib tolebrutiniibiga ravi ajal väheneda (vt lõik 4.4).

Trombotsüütidevastased ained või antikoagulandid

Tolebrutiniibi samaaegsel kasutamisel antikoagulantidega (nt varfariin, hepariin, apiksabaan, rivaroksabaan, edoksabaan) või trombotsüütidevastaste ainetega (nt klopidogreel, tikagreloor, prasugreel) tuleb olla ettevaatlik veritsuse riski tõttu. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb suurendada jälgimise sagedust veritsuse nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4).

Transporteri substraadid

Tolebrutiniibil on *in vitro* näidatud potentsiaali inhibeerida P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ja MATE1 transportereid. Esineb ravimite koostoimete risk, seetõttu tuleb olla ettevaatlik tolebrutiniibi samaaegsel manustamisel P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 või MATE1 suhtes tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt digoksiin, tsüklosporiin, takroliimus).

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Tolebrutiniibi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tugeva CYP3A inhibiitori (itrakonasool 200 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel. 60 mg tolebrutiniibi manustamine koos itrakonasooliga (200 mg üks kord ööpäevas × 4 päeva) täiskõhu tingimustes suurendas nii tolebrutiniibi AUC-d kui ka C_{max} -i 1,88 võrra ning M2 AUC-d ja C_{max} -i 1,78 võrra. Tolebrutiniibi annuse kohandamine tugevate CYP3A inhibiitoritega koosmanustamisel ei ole vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tolebrutiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Tolebrutiniib ja/või selle metaboliidid läbisid küülikutel platsentat. Loomkatsed tolebrutiniibiga ei näita reproduktiivtoksilisust. Siiski ei ole piisavalt teavet aktiivse metaboliidi M2 mõju kohta embrüo-loote arengule, mistõttu ei saa välistada riski sündimata lapsele (vt lõik 5.3). Cenrifkit ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Tolebrutiniibi või selle metaboliitide eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole piisavalt teavet. Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Otsus rinnaga toitmise lõpetamise või ravi katkestamise/mitte alustamise kohta tuleb langetada, võttes arvesse rinnaga toitmise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Cenrifki toime inimeste fertiilsusele ei ole teada. Loomkatsetes tolebrutiniibi ja selle M2 metaboliidiga ei täheldatud kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cenrifkil ei mõjuta või on mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on COVID-19 (25,5%) ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (16,9%) (vt lõik 4.4). Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime on COVID-19 kopsupõletik (1,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Tolebrutiniibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool tabelis 2. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	COVID-19 ¹ Ülemiste hingamisteede infektsioonid ²	Gripp Alumiste hingamisteede ja kopsuinfektsioonid ¹
Vaskulaarsed häired		Suurem kalduvus verevalumite tekkeks ² Petehhiad Verevalumid
Seedetrakti häired		Kõhuvalu ¹
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Tugev menstruaalverejooks ²
Uuringud		Alaniini aminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine ³

¹ Sisaldab mitut eelistermit.

² Kliiniliste uuringute EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ja EFC16034 (GEMINI II) koondandmed

³ ALAT rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimist põhjustatud maksakahjustus (DILI)

Keskstes uuringus EFC16645 (HERCULES) täheldati ALAT aktiivsuse suurenemist rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) 4,0%-l tolebrutiniibiga ravitud patsientidest ja 1,6%-l platseebot saanud patsientidest. 754 tolebrutiniibiga ravitud patsiendist koges 0,5% ALAT aktiivsuse suurenemist üle 20 x ULN, ja 0,3%-l oli ALAT aktiivsuse suurenemine üle 3 x ULN koos samaaegse bilirubiinisalduse suurenemisega üle 2 x ULN; kõigil juhtudel ilma DILI alternatiivsete põhjusteta ja kõik need tekkisid kolme kuu jooksul pärast tolebrutiniibiga ravi alustamist. Enamikul patsientidest taandus maksaensüümide sisaldus iseenesest ja ilma tagajärgedeta pärast tolebrutiniibiga ravi püsivat lõpetamist. Ühel patsiendil tekkis maksapuudulikkus, mis vajab maksasiirdamist, ja ta suri hiljem siirdamisjärgse tüsistuse tõttu (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

Keskstes uuringus EFC16645 (HERCULES) esines infektsioone 54,4%-l tolebrutiniibiga ravitud patsientidest, kellest 5,2%-l teatati rasketest (3. või kõrgema astme) infektsioonidest, võrreldes platseebot saanud patsientidega (2,9%). Kõige sagedamad infektsioonidega seotud kõrvaltoimed olid COVID-19 (25,5%) ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (16,9%). Enamikul neist patsientidest taandusid sümptomid ilma tolebrutiniibiga ravi püsivalt lõpetamata. Siiski esines üks surmaga lõppenud kopsupõletiku (bakteriaalne) juhtum puudega patsiendil, keda raviti 60 mg tolebrutiniibiga 1,8 aastat ja kes sai hilinevad arstiabi (vt lõik 4.4).

Petehhiad, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, tugev menstruaalverejooks, verevalumid

Keskstes uuringus EFC16645 (HERCULES) esines petehhiaid 2,7%-l tolebrutiniibiga ravitud patsientidest, võrreldes 0,3%-ga platseebot saanud patsientidest ja 3,9%-ga tolebrutiniibiga ravitud patsientidel tekkisid verevalumid, võrreldes 1,1%-ga platseebot saanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ja EFC16034 (GEMINI II) täheldati 1,5%-l tolebrutiniibiga ravitud patsientidest suurenenud kalduvust verevalumite tekkeks, võrreldes 0%-ga platseebot ja 0,3%-ga teriflunomiidi saanud patsientidest, ning 1,7%-l tolebrutiniibiga ravitud patsientidest esines tugev menstruaalverejooks, võrreldes 0,3%-ga platseebot ja 1%-ga teriflunomiidi saanud patsientidest. 1%-l tugeva menstruaalverejooksuga patsientidest tekkis ka kerge kuni mõõdukas aneemia. Kliinilistes uuringutes ei seostatud ühtegi petehhiat, muljumishaava, tugevat menstruaalverejooksu ega verevalumit trombotsütopeeniaga. Enamik juhte olid kerged. Uuringutest jäeti välja patsiendid, kes said antikoagulante või trombotsüütidevastast ravi, need, kellel oli 6 kuu jooksul enne skriiningut esinenud märkimisväärne verejooks anamneesis, veritsushäired, teadaolev trombotsüütide düsfunktsioon, trombotsüütide arv alla 150 000/mcl või kellel oli 4 nädala jooksul enne skriiningut tehtud suurem operatsioon (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terved täiskasvanud isikud talusid Cenrifki annust 240 mg ööpäevas kuni 14 päeva jooksul hästi. Tolebrutiniibi üleannustamise nähte ja sümptomeid ei ole kindlaks tehtud ning spetsiifiline üleannustamise ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ja rakendada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA62

Toimemehhanism

Tolebrutiniib on peamiselt Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor. Kuigi täpne mehhanism, mille abil tolebrutiniib avaldab SM-i korral oma terapeutilist toimet, ei ole täielikult teada, on tõendeid, et see pärsib B-rakkude, makrofaagide ja mikroglia aktiveerimist perifeerses ja kesknärvisüsteemis.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel isikutel, kellele manustati tolebrutiniibi annuses 60 mg ööpäevas koos toiduga, püsis tasakaalukontsentratsioonil BTK seondumise mediaanväärtus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes 24 tunni jooksul üle 90%.

Südame elektrofüsioloogia

Tolebrutiniibi ja selle aktiivse metaboliidi M2 mõju QTc-intervallile hinnati kontsentratsiooni-QTc efekti modelleerimise abil, mis põhines I faasi uuringus saadud andmetel, kasutades kvaliteetset EKG-salvestust. Kuni 300 mg tolebrutiniibi ühekordsete annuste korral ei täheldatud mõju QTc-intervallile ega teistele EKG parameetritele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tolebrutiniibi efektiivsust sekundaarselt progresseeruva SM-i ravis hinnati täiskasvanud patsientidel ühes randomiseeritud topeltpimedas kaheharulises platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises sündmuspõhises keskses uuringus, uuring EFC16645 (HERCULES), kus ravi kestus varieerus vahemikus ligikaudu 24 kuni 48 kuud.

Kokku randomiseeriti 1131 patsienti suhtega 2:1 saama kas tolebrutiniibi 60 mg ööpäevas (n=754) või vastavat platseebot iga päev (n=377). Kõigil patsientidel (vanuses 18 kuni 60 aastat, kaasa arvatud) oli varasem retsidiveeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i (RRSM) diagnoos, praegune sekundaarselt progresseeruva SM-i diagnoos, dokumenteeritud tõendid puude progresseerumise kohta 12 kuu jooksul enne skriinimist, ravieelne laiendatud puude staatuse skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) 3 kuni 6,5 ja kliiniliste ägenemiste puudumine vähemalt 24 kuu jooksul. Ravieelse MRT aktiivsuse põhjal ühtegi uuringust väljajätmist ei olnud. Patsiendid, kelle ALAT, ASAT ja üldbilirubiini sisaldus olid rohkem kui 1,5 korda üle normi ülemise piiri (välja arvatud juhul, kui see oli tingitud Gilberti sündroomist või maksaga mitteseotud haigusest) või ALP rohkem kui 2 korda üle normi ülemise piiri, jäeti uuringust välja. Neuroloogilisi hindamisi tehti iga 12 nädala järel ja kahtlustatava retsidiivi ajal. Aju-MRT-d tehti ravieelselt ning 6., 12., 18., 24., 36. kuul ja seejärel üks kord aastas kuni uuringu lõpuni.

Ravieelsed demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahe ravirühma vahel tasakaalus. Ravieelselt oli patsientide keskmine vanus 48,9 aastat; 61,5% olid naised. Aja mediaan RRSM-i sümptomite ilmnemisest oli 16,2 aastat ja keskmine EDSS-skoor oli 5,5. Ravieelselt oli 12,7%-l patsientidest üks või mitu T1 Gd-võimendavat kahjustust.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg 6 kuu jooksul kinnitatud puude progresseerumise (*confirmed disability progression*, CDP) alguseni. Puude progresseerumist määratleti kui EDSS-skoori suurenemine vähemalt 1,0 punkti võrra võrreldes ravieelsega, kui algtaseme EDSS-skoor oli 5,0 või vähem, või vähemalt 0,5 punkti võrra, kui algtaseme EDSS-skoor oli rohkem kui 5,0. Puude progresseerumist peeti kinnitatuks, kui EDSS-skoori suurenemine tuvastati regulaarsel visiidil vähemalt 6 kuud pärast neuroloogilise halvenemise esialgset dokumenteerimist, kusjuures nii algus- kui ka kinnitusjärgsetes

EDSS-hindamistes ei olnud eelneva 90 päeva jooksul retsidiive. Täiendavateks tulemusnäitajateks olid uued või suurenevad T2-hüperintensiivsed kahjustused, 3 kuu möödudes kinnitatud puude progresseerumise edasilükkumine, 6 kuu möödudes kinnitatud puude paranemine (*confirmed disability improvement*, CDI) ning vähemalt 3 kuu jooksul kinnitatud 20% suurenemine ajastatud 25-jalase kõndimistesti (*25-foot walk test*, T25-FW) ja 9-augulise pulktesti (9-HPT) tulemustes.

Aeg-sündmuse analüüsi põhjal vähenes 6 kuu CDP risk tolebrutiniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga märkimisväärselt (31%) (vt joonis 1). Tolebrutiniib vähendas oluliselt ka 3 kuu CDP riski (24%). MRT-analüüs näitas, et tolebrutiniibiga ravitud patsientidel vähenes uute ja/või suurenevate T2-hüperintensiivsete kahjustuste korrigeeritud keskmine arv aastas oluliselt 38% võrreldes platseeboga ravitud patsientidega. Üldiselt ei saavutanud teisese tulemusnäitaja „aeg 9-HPT püsiva 20% suurenemiseni“ tulemused statistilist olulisust; „aeg T25-FW püsiva 20% suurenemiseni vähemalt 3 kuu jooksul“ ning „6 kuu CDI“ ei saavutanud eelnevalt kindlaksmääratud hierarhilise testimisjärjekorra põhjal ametlikku statistilist olulisust.

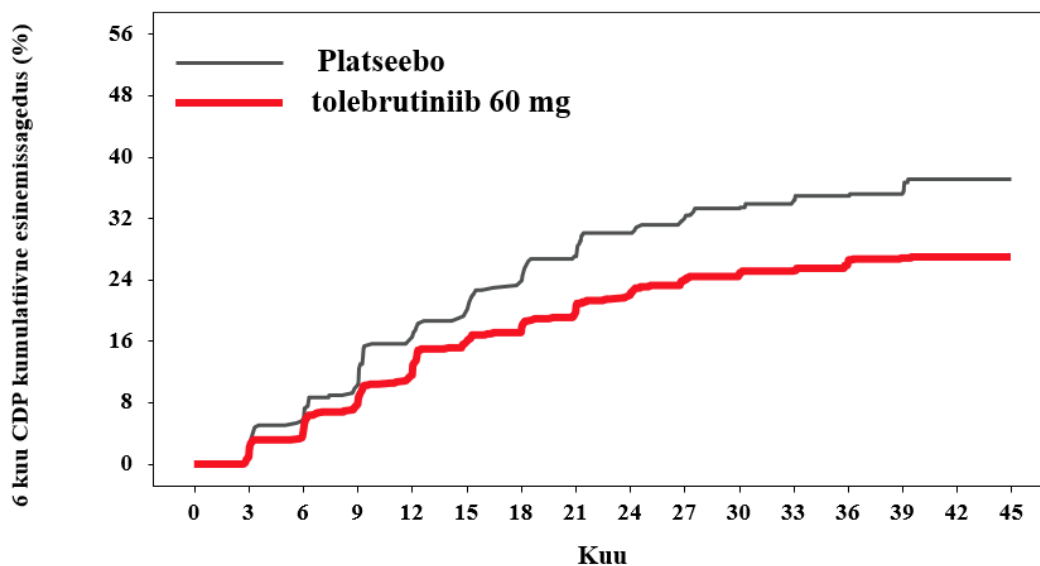
Üksikasjalikumad efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 3 ja Kaplani-Meieri kõverad 6 kuu CDP kohta on esitatud joonisel 1.

Tabel 3. Kliinilised ja MRT tulemusnäitajad täiskasvanud sekundaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel uuringus EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutiniib 60 mg ööpäevas n = 754	Platseebo n = 377
Kliinilised tulemused		
6 kuu CDP, patsientide osakaal	22,6%	30,7%
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3 kuu CDP, patsientide osakaal	27,6%	34,2%
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
9-HPT püsiv 20% suurenemine vähemalt 3 kuu jooksul, patsientide osakaal	19,0%	19,6%
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
T25-FW püsiv 20% suurenemine vähemalt 3 kuu jooksul, patsientide osakaal	41,1%	49,6%
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6 kuu CDI, patsientide osakaal	8,6%	4,5%
Riskitiheduste suhe (95% CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
MRT tulemusnäitaja		
Uued ja/või suurenevad T2-hüperintensiivsed kahjustused aastas	1,8	2,9
Suhteline risk (95% CI)	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Mitmekordselt kontrollitud, statistiliselt oluline

Joonis 1. Uuring EFC16645 (HERCULES) - Kaplani-Meieri graafik 6 kuu CDP kumulatiivse esinemissageduse kohta - ravikavatsuslik populatsioon



Riskirühma kuuluvate patsientide arv

Placebo (N=377)	377	367	341	311	280	261	246	218	201	181	156	129	84	59	22	4
tolebrutiniib 60 mg (n = 754)	754	726	696	646	604	561	535	486	455	418	349	278	203	141	67	16

Tolebrutiniib näitas üldist kasu 6 kuu CDP avaldumise ajale nii patsientidel, kellel esinesid ravieelselt T1 Gd-kontrastsed kahjustused kui ka neil, kellel neid ei esinenud, vaatamata saadud ravieffektide ulatuse arvilistele erinevustele. Tolebrutiniibi ravieffekti 6 kuu CDP avaldumise ajale patsientide alarühmas, kellel esinesid ravieelselt T1 Gd-kontrastsed kahjustused (st aktiivne sekundaarselt progresseeruv SM) (n = 142) (riski vähenemine 65%, HR 0,35 [95% CI 0,18, 0,66]) oli arviliselt suurem, võrreldes patsientide alarühmaga, kellel ei olnud ravieelselt T1 Gd-kontrastseid kahjustusi (st mitteaktiivne sekundaarselt progresseeruv SM (n = 989) (riski vähenemine 22%, HR 0,78 [95% CI 0,60, 1,01])).

Uuringud EFC16033 (GEMINI I) ja EFC16034 (GEMINI II) olid randomiseeritud topeltpimedad topeltimiteeritud aktiivse kontrolliga uuringud teriflunomiidiga retsidiiveeruva *sclerosis multiplex*'iga (RSM) patsientidel. Ligikaudu 99%-l kaasatud patsientidest diagnoositi RSM ja ligikaudu 1%-l sekundaarselt progresseeruv SM. Kumbki uuring ei saavutanud oma peamist eesmärki näidata olulist paranemist aastas retsidiivide määras (*annualised relapse rates*, ARR) võrreldes teriflunomiidiga. Mõlema uuringu kombineeritud andmete eelnevalt määratletud analüüs näitas tolebrutiniibi puhul 29% suhtelise riski vähenemist 6 kuu jooksul kinnitatud puude süvenemise (*Confirmed Disability Worsening*, CDW) osas võrreldes teriflunomiidiga (HR 0,71 [95% CI 0,53; 0,95]), kusjuures 77,9% 6 kuu CDW juhtudest esindasid ägenemiste aktiivsusest sõltumatut progresseerumist (*progression independent of relapse activity*, PIRA), mis on määratletud kui kinnitatud ägenemiste puudumine 90 päeva jooksul enne või pärast puude süvenemise algust.

Lapsed

Euroopa Raviamet on loobunud kohustusest esitada tolebrutiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi kõigis laste alarühmades *sclerosis multiplex*'i ravis (vt lõik 4.2 teavet laste kasutamise kohta).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tolebrutiniibi farmakokineetikat uuriti tervetel isikutel ja SM-iga patsientidel.

Tolebrutiniibi keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja AUC väärtused suurenesid annuste vahemikus 5 kuni 60 mg rohkem kui annusega proportsionaalselt, kuid annuste vahemikus 60 kuni 300 mg olid need annusega proportsionaalsed. Soovitava annuse 60 mg ööpäevas manustamisel koos toiduga olid tolebrutiniibi keskmine tasakaalukontsentratsioon (% variatsioonikordaja [*coefficient of variation*, CV]) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 29,6 (60%) ng•h/ml ja 9,94 (62%) ng/ml ning M2 metaboliidil vastavalt 84,6 (62%) ng•h/ml ja 27,5 (59%) ng/ml. M2 metaboliidi ekspositsioon vereringes on 2,4...6,5 korda suurem kui lähteühendil ja sellel on sarnane nanomolaarsel tasemel kovalentne sidumisvõime BTK-ga kui tolebrutiniibil.

Imendumine

Tolebrutiniibi absoluutne suukaudne biosaadavus pärast ühekordse 60 mg suukaudse annuse manustamist koos toiduga oli 10,3% ja see oli 2 korda suurem võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Ühekordse 60 mg suukaudse annuse manustamine koos toiduga suurendas tolebrutiniibi ekspositsiooni 1,77 korda, ilma et M2 metaboliidi ekspositsioon suureneks. Tolebrutiniibi ja M2 C_{max} -i saavutamise aja mediaan oli kõigis uuritud populatsioonides ligikaudu 1,3 tundi.

Jaotumine

Tolebrutiniibi tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli ligikaudu 255 l. Tolebrutiniibi ja M2 *in vitro* seundumata fraktsioon oli vastavalt 11,1...12,5% ja 8,65...38%. Tervetel isikutel esinevad tolebrutiniibi ja M2 metaboliit tserebrospinaalvedelikus (*cerebrospinal fluid*, CSF), kusjuures keskmine CSF ja plasma suhe on vastavalt kuni 1,16 ja 0,45.

Metabolism

Tolebrutiniibi metaboliseerub peamiselt CYP2C8 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. Metaboliit M2 moodustub tolebrutiniibist ainult CYP2C8 vahendusel ning metaboliseerub peamiselt CYP3A4/5 ja vähemal määral CYP2D6 vahendusel. M2 ringleb 2,4...6,5 korda suurema ekspositsiooniga kui lähteühend ja omab sarnast nanomolaarsel tasemel kovalentset sidumisvõimet BTK-ga kui tolebrutiniib.

Eliminatsioon

Pärast ühekordseid annuseid kuni 300 mg ja korduvaid annuseid kuni 240 mg olid tolebrutiniibi ja M2 terminaalset poolväärtusajad sarnased (4,4...7,8 tundi) ja ei varieerunud annusest olenevalt nii ühekordse kui ka korduva üks kord ööpäevas manustamise järel, korduva manustamise järel ei täheldatud mõõdetavat akumulatsioonist.

Eritumine

Pärast ühekordset 60 mg radioaktiivselt märgistatud tolebrutiniibi annust tervetel isikutel eritus üle 90% annusest 216 tunni jooksul, kusjuures suurem osa (85%) radioaktiivsusest eritus 72 tunni jooksul. 78% annusest eritus väljaheitega ja 14% annusest uriiniga. Muutumatu kujul tolebrutiniib moodustas 3,8% radioaktiivselt märgistatud annusest väljaheites ja uriinis seda ei täheldatud.

Omadused patsientide erirühmades

Sugu, kehakaal, rass ja eakad

Patsientidel täheldatud farmakokineetiliste kontsentratsioonide kirjeldava statistika põhjal ei avaldanud sugu, vanus (vahemikus 18 kuni 76 aastat), kehakaal (vahemikus 37 kuni 143 kg) ja rass tolebrutiniibi farmakokineetikale olulist mõju.

Neerukahjustus

Pärast tolebrutiniibi 60 mg ühekordse suukaudse annuse manustamist koos toiduga raske neerukahjustusega (GFR alla 30 ml/min) isikutele, kes ei vajanud dialüüsi, olid kogu- ja seundumata tolebrutiniibi C_{max} ja AUC osalejatel veidi kõrgemad ($\leq 1,6$ korda) võrreldes normaalse

neerufunktsiooniga isikutega. Kogu- ja seondumata M2 C_{max} olid sarnased ning AUC oli veidi kõrgem ($\leq 1,2$ korda). Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmed väga piiratud. Tolebrutiniibi ei ole uuritud dialüüsi vajavatel patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pärast tolebrutiniibi 60 mg ühekordse suukaudse annuse manustamist koos toiduga kerge maksakahjustusega isikutele olid kogu- ja seondumata tolebrutiniibi AUC ning M2 AUC sarnased (0,87...1,26 korda). Mõõduka või raske maksakahjustuse mõju kohta tolebrutiniibi farmakokineetikale ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Tolebrutiniib on vastunäidustatud mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, kelle ALAT või ASAT ravieelne väärtus seerumis on üle 1,5 korda üle normi ülemise piiri, aluselise fosfataasi väärtus üle 2 korda üle normi ülemise piiri (välja arvatud juhul, kui see on seletatav stabiilse kroonilise maksahaigusega) või üldbilirubiini väärtus üle 1,5 korda üle normi ülemise piiri (välja arvatud juhul, kui see on tingitud Gilberti sündroomist või maksaga mitteseotud haigusest) (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisus

Rottidel täheldati 6-kuulises suukaudse tolebrutiniibi toksilisuse uuringus annust piiravat toksilisust, mis hõlmas immuunsüsteemi toimeid (vähenenud antigeenivastus ja suurenenud vastuvõtlikkus rektaalparasiitide suhtes), hemorraagiat erinevates kudedes ja organites (sh silmasisene veritsus), ning nahakahjustusi. Kõhunäärme mikroskoopilised leiud (fibroos, krooniline põletik ja hemorraagiad) korreleerusid BTK inhibiitorite liigispetsiifilise pankreasetoksilisusega rottidel. Üldiselt täheldati toksilisust isastel ja emastel rottidel väikseima manustatud annuse korral, mis vastab 23- ja 29-kordsele tasakaalukontsentratsiooni AUC-le maksimaalse inimesele soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) korral.

Spetsiaalses 6-kuulises toksilisuse uuringus, kus rottidele manustati suukaudselt M2 metaboliiti, täheldati isastel ja emastel rottidel tolebrutiniibiga sarnast toksilisust väikseima manustatud annuse korral, mis vastab 6- ja 12-kordsele M2 tasakaalukontsentratsiooni AUC-le tolebrutiniibi MRHD korral.

2-aastases tolebrutiniibi kartsinogeensuse uuringus rottidel esines isastel ja emastel rottidel hemorraagiat, nahakahjustusi, toimeid immuunsüsteemile ja kõhunäärme leide väikseima manustatud annuse korral, mis vastas 1,2- ja 4,4-kordsele tasakaalukontsentratsiooni AUC-le MRHD korral. Isastel rottidel esines suurenenud suremus 10-kordse tasakaalukontsentratsiooni AUC ekspositsiooni juures MRHD korral, eelkõige enneagse eutanaasia tagajärjel raske silmasisese verejooksu tõttu. Kokkuvõttes näitavad need leiud, et pikaajaline tolebrutiniibiga ravi näib vähendavat toksilisuse piirnormi kliiniliselt problemaatilisele tasemele.

9-kuulises tolebrutiniibi toksilisuse uuringus koertel täheldati mitmes organis mitte-kahjulikku suurenenud kalduvust hemorraagiale alates 15-kordsest tasakaalukontsentratsiooni AUC-st MRHD korral.

Genotoksilisus ja kartsinogeenne potentsiaal

Tavapäraste *in vitro* ja *in vivo* uuringute põhjal ei täheldatud tolebrutiniibil ega selle M2 metaboliidil genotoksilist ega kartsinogeenset potentsiaali.

Reproduktiivtoksilisus

Rottidel ja küülikutel ei täheldatud tolebrutiniibi mõju reproduktiivsele, embrüo-loote ega pre-/postnataalsele arengule annuste korral, mis ületasid piisavalt inimesel kasutatavat annust (> 100 korda tasakaalukontsentratsiooni AUC-st MRHD korral).

Siiski täheldati küülikutel läbi viidud tolebrutiniibi embrüo-loote arengu uuringus M2 metaboliidi kliiniliselt olulise ekspositsiooni korral annusest sõltuvat mittetäielikku hüoidi luustumist (< 1,3 korda M2 tasakaalukontsentratsiooni AUC MRHD korral). Selle olulisus inimesele ei ole teada.

Fertiilsuse või pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel kliiniliselt oluliste annuste korral ei täheldatud M2 metaboliidil pärast otsest suukaudset manustamist bioloogiliselt olulisi toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Krosповидоон (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Makrogool (400)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid - alumiiniumblistrid, mis on paigutatud taskupakenditesse (7 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti) ja pakendatud karpidesse, mis sisaldavad 7, 28 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Cenrifki turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja kõik muud programmi aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on minimeerida ravimitest põhjustatud maksakahjustuse (*drug induced liver injury*, DILI) riski.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Cenrifkit turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel, kes eeldatavalt Cenrifkit välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad, juurdepääs järgmisele koolitusmaterjalide pakstile või neile antakse see pakett:

- Tervishoiutöötajatele mõeldud materjalid
- Patsientidele mõeldud materjalid

1. Tervishoiutöötajatele mõeldud materjalid

- Ravimi omaduste kokkuvõte (SmPC).
- Ravimi väljakirjutaja juhend.

1.1. Ravimi väljakirjutaja juhend:

Ravimi väljakirjutaja juhend sisaldab järgmisi põhielemente:

- Vastunäidustuste nimekiri.
- Asjakohane teave DILI riski, selle jälgimise ja ravi kohta:
 - Taust:
 - Tolebrutiniibi III faasi kliinilistes uuringutes on teatatud kliiniliselt olulisest DILI-st, sealhulgas üks patsient, kellel tekkis siirdamise põhjustanud maksapuudulikkus ja kes suri seejärel siirdamisjärgse tüsistuse tõttu.
 - Seerumialaniini transaminaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemise esinemise juhud kliinilistes uuringutes, kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes oleva teabega.
 - Kõik ALAT aktiivsuse suurenemise juhud > 20 korda üle normi ülemise piiri (ULN) või ALAT aktiivsuse suurenemise juhtumid > 3 korda üle normi ülemise piiri koos samaaegse bilirubiinisalduse suurenemisega > 2 korda üle normi ülemise piiri tekkisid 12 nädala jooksul pärast tolebrutiniibiga ravi alustamist.
 - Iganädalase jälgimise põhjendus esimese 12 nädala jooksul.
 - Ravi alustamine:
 - Mõõdke seerumi transaminaaside ja üldbilirubiini tasemed enne tolebrutiniibiga ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas esimese 12 nädala jooksul, üks kord kuus 4. kuni 12. kuul ning seejärel iga 6 kuu järel 12. ja 24. kuu vahel:
 - ~ Kaaluge täiendavat jälgimist, kui tolebrutiniib manustatakse koos teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega.
 - Ravi ajal:
 - Järgige soovitatud meetmeid (sh ravi muutmist) transaminaaside suurenenud sisaldusele ja maksafunktsiooni häirele viitavate sümptomite raviks.
 - Vältige potentsiaalse maksatoksilisusega taimsete preparaatide või toidulisandite kasutamist.
- Oluline teave, mida edastada patsiendile:
 - Andke patsiendile patsiendijuhend ja teavitage teda, et pakendis on patsiendikaart ning et patsient peab seda kaarti ravi ajal kogu aeg kaasas kandma.
 - Selgitage patsiendile seerumi transaminaaside ja üldbilirubiini analüüside tegemise olulisust enne tolebrutiniibiga ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas esimese 12 nädala jooksul, üks kord kuus 4...12. kuul ja seejärel iga 6 kuu järel 12...24. kuul.
 - Teavitage patsienti DILI nähtudest ja sümptomitest.
 - Selgitage patsiendile maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest ravimi väljakirjutanud arstile teavitamise olulisust.
 - Selgitage patsiendile maksakahjustuse varajastest nähtudest ravimi väljakirjutanud arstile teavitamise olulisust.
 - Teavitage patsienti vajadusest viivitamatult informeerida ravimi väljakirjutanud arsti vahelejäädud maksafunktsiooni analüüsi korral.
 - Selgitage patsiendile, et ravi ajal tuleb vältida potentsiaalse maksatoksilisusega taimsete preparaatide või toidulisandite kasutamist.

2. Patsiendi materjalid

- Pakendi infoleht
- Patsiendijuhend
- Patsiendikaart

2.1. Patsiendijuhend:

Patsiendijuhend sisaldab järgmisi põhielemente:

- Soovitus lugeda enne ravi alustamist pakendi infolehte ja patsiendi juhendit.
- DILI riski kirjeldus.

- DILI nähtude ja sümptomite kirjeldus.
- Kirjeldus parimast tegutsemisviisist DILI nähtude ja sümptomite ilmnemisel.
- Seerumi transaminaaside ja üldbilirubiini analüüside tegemise olulisus ja vajadus enne tolebrutiniibiga ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas esimese 12 nädala jooksul, üks kord kuus 4...12. kuul ning seejärel iga 6 kuu järel 12. ja 24. kuu vahel.
- Maksafunktsiooni testi tegemata jätmise korral tuleb viivitamatult teavitada ravimi väljakirjutanud arsti.

2.2. Patsiendikaart:

Patsiendikaart (mis on igas pakendis koos pakendi infolehega) on kooskõlas pakendi märgistusega ja sisaldab järgmisi põhielemente:

- Tuletab patsiendile meelde, et tolebrutiniib võib põhjustada tõsiseid maksaprobleeme ja nõuab maksafunktsiooni regulaarset jälgimist.
- Sümptomiteks võivad olla väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, nahalööve või -sügelus, isutus või huvipuudus toidu vastu, tume uriin või naha või silmavalgete muutumine kollaseks.
- Maksaprobleemide sümptomite ilmnemisel tuleb pöörduda viivitamatult arsti poole.
- Sisaldab ravimit väljakirjutava arsti kontaktandmeid.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cenrifki 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tolebrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tolebrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/25/2011/001 (7 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/25/2011/002 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/25/2011/003 (98 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cenrifki 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TASKUPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cenrifki 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tolebrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 60 mg tolebrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

7 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

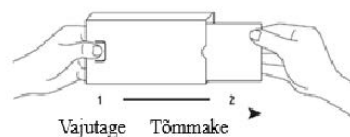
Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Avamisjuhised:

Vajutage alla punktist 1 ja tõmmake samal ajal punktist 2.

Vajutage ja hoidke all siin.
Tõmmake blisterkaart välja.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/25/2011/001 (7 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/25/2011/002 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/25/2011/003 (98 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cenrifki 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTERKAART

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cenrifki 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tolebrutinibum

Suukaudne.

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Kalendripäevad

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUMIINIUMBLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cenrifki 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tolebrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Patsiendikaart

Kaardi esikül

Patsiendikaart - Cenrifki ▼(tolebrutiniib)

See kaart sisaldab olulist teavet tolebrutiniibi kohta. **Kandke seda endaga kogu aeg kaasas.**
Enne kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte ja patsiendi juhendit.

See ravim võib põhjustada tõsiseid maksaprobleeme. Teie arst peab kontrollima, kas teie maksatalitus on korras. Te peate tegema järgmised vereanalüüsid:

- **Enne ravi alustamist**
- **Üks kord iga 7 päeva järel** esimese 12 nädala jooksul
- **Üks kord kuus** 4...12. kuul
- **Iga 6 kuu järel** 12. ja 24. kuu vahel.

Lisateavet ohutuse kohta leiate pakendi infolehelt.

Kaardi tagakül

Maksaprobleemide nähud ja sümptomid:

Rääkige viivitamatult oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, nahalööve või -sügelus, isutus või toidu vastu huvi kadumine, tume uriin või naha või silmade muutumine kollaseks.

Muud ravimid, sh toidulisandid:

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti neid, mis võivad mõjutada teie maksa, sh taimseid preparaate ja toidulisandeid. Kui te pole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Ravimi väljakirjutanud arsti nimi:

Ravimi väljakirjutanud arsti telefoninumber:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cenrifki 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid tolebrutiniib (*tolebrutinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cenrifki ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cenrifki võtmist
3. Kuidas Cenrifkit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cenrifkit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cenrifki ja milleks seda kasutatakse

Cenrifki sisaldab toimeainena tolebrutiniibi. See on proteiinkinaasi inhibiitor, mis on teatud tüüpi aine, mis reguleerib immuunsüsteemi.

Cenrifkit kasutatakse sekundaarselt progresseeruva hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*, SM) raviks täiskasvanutel, kellel ei ole viimase 2 aasta jooksul olnud ägenemisi.

Hulgiskleroos mõjutab kesknärvisüsteemi, eriti peaaaju ja seljaaju närve. SM-i korral immuunsüsteem (keha kaitsesüsteem) toimib valesti ja ründab närvirakkude ümber olevat kaitsekihti (nimetatakse müeliinkestaks) ning põhjustab põletikku, mis takistab närvide korralikku toimimist. Sekundaarselt progresseeruv hulgiskleroos on haiguse staadium, mis järgneb esialgsele ägenemistega kulgevale SM-le ning mida iseloomustab neuroloogilise funktsiooni järkjärguline ja pidev halvenemine ning süvenev puue.

Kuigi Cenrifki toimeaine tolebrutiniibi toimemehhanism ei ole veel täielikult teada, arvatakse, et see toimib spetsiifilistele immuunrakkudele kesknärvisüsteemis, mida tuntakse B-rakkude ja mikroglia nime all. See peaks vähendama immuunsüsteemi aktivatsiooni ja ennetama SM-i põhjustatud põletikku, mis omakorda aeglustab haiguse progresseerumist.

2. Mida on vaja teada enne Cenrifki võtmist

Cenrifkit ei tohi võtta

- kui olete tolebrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on mõõdukaid kuni raskeid maksaprobleeme.
- kui teil on tugevalt nõrgenenud immuunsüsteem (nt kui teil on omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS), luuüdi haigus või rasked infektsioonid, mis ei ole kontrolli all).

Kui te pole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cenrifki võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on maksahaigus;
- kui te võtate või kavatsete võtta teisi ravimeid, mis võivad mõjutada teie maksa, eriti Cenrifkiga ravi esimese 12 nädala jooksul. Teie arst võib pidada vajalikuks kaaluda alternatiive nendele ravimitele.
- kui te kasutate või kavatsete kasutada taimseid preparaate või toidulisandeid. Mõned neist võivad potentsiaalselt mõjutada teie maksa ja te peate nende kasutamist Cenrifki võtmise ajal vältima.
- kui teil on infektsioon või kui te ei suuda infektsioonidega võidelda (vt lõik 2 „Infektsioonid“);
- kui te kavatsete end vaksineerida (vt lõik 2 „Vaksineerimised“);
- kui teil on veritsushäire, teil on hiljuti olnud või on tulemas operatsioon või te võtate ravimeid, mis võivad suurendada veritsuse riski (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Cenrifki“).
- kui teil on esinenud ebaregulaarset südamerütmi, eriti kodade virvendust.
- kui teil on või on olnud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Selliste mõtete tekkimisel peate te (või teie hooldaja) viivitamatult pöörduma arsti poole.
- kui te võtate ravimeid, mis võivad mõjutada Cenrifki taset teie veres (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Cenrifki“).

See ravim võib häirida teie maksa tööd, eriti esimese 12 nädala jooksul. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil tekivad võimalikule maksaprobleemile viitavad nähud, näiteks:

- väsimus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- palavik;
- nahalööve või -sügelus;
- söögiisu või toidu vastu huvi kadumine;
- tume uriin;
- naha või silmade muutumine kollaseks (ikterus).

Maksaprobleemide riski vähendamiseks teeb tervishoiuteenuse osutaja teile vereanalüüsi maksa kontrollimiseks:

- enne selle ravimi võtma hakkamist;
- pärast selle ravimi võtmise alustamist
 - üks kord 7 päeva järel esimese 12 nädala jooksul;
 - seejärel üks kord kuus 4. kuni 12. kuuni;
 - seejärel üks kord iga 6 kuu järel 12. kuni 24. kuuni;
 - pärast seda annab teie tervishoiuteenuse osutaja teile nõu, millal edaspidi vereanalüüsi teha ja kui tihti neid teha tuleb.

Kui pidite Cenrifki võtmise lõpetama normist erinevate maksaanalüüsides tulemuste tõttu või kui teie ravis on olnud üheaastane või pikem paus, peate Cenrifkiga ravi taas alustamisel alustama eespool kirjeldatud vereanalüüsides ajakavaga.

Kui te jätate plaanilise vereanalüüsi vahele, teavitage sellest kohe oma arsti ja planeerige vereanalüüsi aeg nii kiiresti kui võimalik.

Infektsioonid

- Enne Cenrifki võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil on infektsioon või te ei suuda infektsioonidega võidelda. Cenrifki võib suurendada infektsioonide tekkimise tõenäosust. Kui teil on aktiivne infektsioon, ei tohi te Cenrifki võtmist alustada enne, kui infektsioon on taandunud.

- Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil tekivad Cenrifkiga ravi ajal infektsiooninähud või -sümptomid, nagu köha, palavik, ninakinnisus või nohu, kurguvalu või peavalu. Arst hindab teid ja võib pidada vajalikuks ravi ajutiselt peatada, kui teil tekib tõsine infektsioon.
- Ravimid, mis võivad nõrgestada teie immuunsüsteemi (nt immunosuppressandid), võivad Cenrifkiga ravi ajal suurendada infektsioonide tekkimise riski (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Cenrifki”). Arst annab teile nõu kõige sobivama tegutsemisviisi osas, kui teil on vaja Cenrifkiga ravi ajal selliseid ravimeid võtta.

Vaktsineerimised

- Teavitage oma arsti, kui teile on hiljuti manustatud mõnda vaktsiini või kui teile tehakse seda lähitulevikus.
- Cenrifkiga ravi ajal peate vältima vaktsineerimist elus- või nõrgestatud elusvaktsiinidega, kuna see võib suurendada infektsioonide tekkimise tõenäosust (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Cenrifki”).
- Kui vajate elus- või nõrgestatud elusvaktsiini, tuleb see manustada vähemalt 2 kuud enne Cenrifkiga ravi alustamist.
- Cenrifki võib mõjutada mitte-elusvaktsiinide toimet. Arst võib soovitada teil enne Cenrifkiga ravi alustamist teha kõik soovitatavad mitte-elusvaktsiinid.

Patsiendijuhend

Arst annab teile patsiendijuhendi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate Cenrifkiga ravi ajal teadma. On oluline, et te seda juhendit loeksite.

Patsiendikaart

Pakendis on patsiendikaart. Lugege kaart hoolikalt läbi, kandke seda ravi ajal kogu aeg kaasas ja näidake seda igale teie raviga seotud tervishoiutöötajale.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Cenrifki ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Cenrifki

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab retseptiravimeid, käsimüügiravimeid, taimseid ravimeid ja toidulisandeid. Cenrifki võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet ja mõned teised ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet. Maksa kahjustavad ravimid, taimsed preparaadid või toidulisandid võivad Cenrifkiga koos võttes suurendada maksakahjustuse riski (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Ennekõike teavitage enne selle ravimi võtmist oma arsti, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mõnda järgmistest ravimitest.

Ravimid, mis võivad suurendada Cenrifki taset teie veres ja seeläbi suurendada kõrvaltoimete riski.

Näited:

- gemfibrosiil – ravim, mida kasutatakse kolesterooli sisalduse vähendamiseks;
- deferasiroks – ravim, mida kasutatakse raua ülekoormuse raviks;
- letermoviir – ravim, mida kasutatakse viirusnakkuste ennetamiseks pärast luuüdi siirdamist;
- selperkatiniib – ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi vähi raviks.

Ravimid, mis võivad vähendada Cenrifki taset teie veres ja seeläbi vähendada Cenrifki efektiivsust.

Näited:

- naistepuna – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- rifampitsiin, naftsilliin – antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin – ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja närvivalu raviks;
- efavirens, etraviriin – ravimid, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks;
- bosentaan – ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks kopsudes.

Ravimid, mis võivad vedeldada verd, mis võib suurendada veritsuse riski. Näited:

- varfariin, hepariin, apiksabaan, rivaroksabaan, edoksabaan – ravimid, mis takistavad verehüüvete teket (antikoagulandid).
- klopidoogreel, tikagreloor, prasugreel – ravimid, mis takistavad vereliistakute kokkukleepumist (trombotsüütidevastased ained).

Ravimid, mis võivad suurendada infektsioonide riski. Näited:

- ravimid, mis võivad nõrgestada teie immuunsüsteemi – immunosupressandid, nagu mükofenolaatmofetiil, tsüklofosfamiid või asatiopriin, samuti põletiku raviks kasutatavad ravimid, näiteks haigust modifitseerivad reumavastased ravimid (DMARD-id) või pikatoimelised kortikosteroidid (vt lõik 2 „Infektsioonid“).
- elus- või nõrgestatud elusvaktsiinid – näiteks tuulerõugete, suu kaudu manustatav poliomüeliidi vaktsiin või nina kaudu manustatavad gripivaktsiinid (vt lõik 2 „Vaktsineerimised“).

Ravimid, mille tase teie veres võib suurened, kui neid võtta koos Cenrifkiga, mis võib suurendada nende ravimite kõrvaltoimete riski. Selliste ravimite võtmisel koos Cenrifkiga tuleb olla ettevaatlik. Näited:

- tsüklosporiin ja takroliimus – ravimid, mida kasutatakse immuunreaktsioonide vähendamiseks ja elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks
- digoksiin – ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete või -haiguste raviks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Inimestel raseduse ajal Cenrifki kasutamise kohta on piiratud teave. Riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada. Seetõttu ei ole Cenrifki soovitatav raseduse ajal ja naistel, kes võivad rasestuda ja ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas Cenrifki eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te peaksite selle ravimi võtmise ajal last rinnaga toitma, arvestades rinnaga toitmise kasu teie lapsele ja selle ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cenrifki eeldatavasti ei mõjuta teie autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Cenrifki sisaldab laktoosi

Cenrifki sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Cenrifkit võtta

Cenrifkiga ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemus hulgiskleroosi ravimis.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile öelnud. Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Cenrifki on saadaval suukaudseks manustamiseks mõeldud tablettidena. Soovitatav annus on 60 mg üks kord ööpäevas koos toiduga, eelistatavalt iga päev samal ajal. Teie arst jälgib teie maksafunktsiooni enne Cenrifkiga ravi ja ravi ajal. Sõltuvalt nende maksafunktsiooni analüüside tulemustest võidakse teie ravi ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada.

Kui te võtate Cenrifkit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Cenrifkit, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te unustate Cenrifkit võtta

Võtke annus samal päeval niipea kui võimalik. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Cenrifki võtmise

Ärge lõpetage Cenrifki võtmist ega muutke annust ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Cenrifki võib häirida teie maksa tööd (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).

Rääkige oma arstile, kui teil esinevad sellised sümptomid nagu väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, nahalööve või -sügelus, söögiisu või toidu vastu huvi kadumine, tume uriin või naha või silmade muutumine kollaseks.

Cenrifki võib suurendada infektsioonide tekke tõenäosust (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st).

See ravim võib põhjustada rindkere infektsiooni (bronhiit) või kopsupõletikku (pneumoonia). Rääkige oma arstile, kui teil esinevad või tekivad infektsioonisümptomid, nagu köha, palavik, ninakinnisus või vesine nohu, kurguvalu ja peavalu.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- COVID-19.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- gripp;
- väikesed punased või lillad täpid, mis on põhjustatud nahaalusest veritsusest (petehhiad);
- suurem verevalumite tekkimise oht;
- kõhuvalu;
- tugev menstruaalverejooks;
- verevalumid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cenrifkit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, ravimitaskul ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cenrifki sisaldab

- Toimeaine on tolebrutiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tolebrutiniibi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, krospovidoon (tüüp A), magneesiumstearaat, titaandioksiid, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), makrogool (400) (vt lõik 2 „Cenrifki sisaldab laktoosi“).

Kuidas Cenrifki välja näeb ja pakendi sisu

Oranž tilgakujuline 12,7 mm pikkune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „60“.

Teie ravim on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

Pakendis on 7 õhukese polümeerikattega tabletti: üks alumiinium-alumiinium blister paigutatud taskupakendisse.

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti: kaks alumiinium-alumiinium blistrit (igas 14 tabletti), paigutatud taskupakendisse.

Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti: seitse alumiinium-alumiinium blistrit (igas 14 tabletti), paigutatud taskupakendisse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 800 536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.