

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cenrifki 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg tolebrutinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 140 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Oranssit, pisanamuotoiset tabletit, pituudeltaan 12,7 mm, toiselle puolelle kaiverrettu ”60”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Cenrifki on tarkoitettu aikuispotilaille toissijaisesti etenevän MS-taudin (multippeliskleroosin) (SPMS) hoitoon, kun pahenemisvaiheita ei ole esiintynyt viimeisen kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

#### Annostus

Suosittelun annos on 60 mg suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä. Maksan toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja hoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Annoksen muuttaminen aminotransferaasiarvojen kohoamisen yhteydessä

Taulukossa 1 on yhteenveto suosituksista, jotka koskevat annosmuutoksia ja seuranta, kun potilailla ilmenee kohonneita transaminaasiarvoja hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1: Hoidon muutokset ja seuranta kohonneiden transaminaasiarvojen yhteydessä

Laboratorioarvojen poikkeavuudet	Hoidon muutokset
<ul style="list-style-type: none"><li>ALAT<sup>†</sup> tai ASAT<sup>†</sup> &gt; 3 x – ≤ 5 x ULN<sup>†</sup> ja kliinisiä oireita<sup>‡</sup> TAI samanaikaisesti kokonaisbilirubiini &gt; 2 x ULN</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Keskeytä hoito.</li><li>Toista laboratoriotutkimukset 2–3 päivän välein, kunnes ALAT tai ASAT on laskusuunnassa, ja seuraa viikoittain, kunnes ALAT tai ASAT on alle 1,5 x ULN.</li><li>Selvitä todennäköiset syyt.</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALAT tai ASAT &gt; 5 x ULN</li> </ul>	<p>Jos tunnistetaan muu syy kuin lääkkeen aiheuttama maksavaurio (drug-induced liver injury, DILI), hoidon uudelleenaloittamista voidaan harkita, kun ALAT tai ASAT on laskenut alle arvon 1,5 x ULN. Jos hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen ALAT tai ASAT on yli 3 x ULN, lopeta hoito pysyvästi.</p>
	<p>Jos muuta syytä kuin DILI ei tunnisteta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta hoito pysyvästi, jos jokin seuraavista ilmeni ensimmäisenä tapahtumana: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALAT tai ASAT yli 8 x ULN</li> <li>○ ALAT tai ASAT yli 5 x ULN yli 2 viikon ajan</li> <li>○ ALAT tai ASAT yli 3 x ULN ja kokonaisbilirubiini yli 2 x ULN.</li> </ul> </li> <li>• Jos edellä mainitut kriteerit eivät täyty, jatka hoitoa kliinisen tarpeen mukaan.</li> </ul>

† ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ULN = viitealueen yläraja

‡ Väsymys, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu tai vatsan arkuus, kuume, ihottuma, ruokahaluttomuus, keltaisuus ja/tai eosinofilia

### Väliin jäänyt annos

Jos annos jää ottamatta suunniteltuna ajankohtana, se on otettava mahdollisimman pian saman päivän aikana. Seuraavana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Todettuja farmakokineettisiä pitoisuuksia koskevien kuvailevien tilastojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavilla potilailla, vaikkakin varovaisuutta on noudatettava hoidon aloittamisessa näillä potilailla. Tolebrutinibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kohtalainen (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, sekä potilailla, joilla ennen hoidon aloitusta on seerumin ALAT tai ASAT yli 1,5 x viitealueen yläraja (ULN), alkalinen fosfataasi yli 2 x ULN (ellei se selity vakaalla kroonisella maksasairaudella) tai kokonaisbilirubiini yli 1,5 x ULN (ellei se johdu Gilbertin oireyhtymästä tai muusta häiriöstä kuin maksasairaudesta) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on hyvin vähän tietoa, joten vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavat potilaat saavat käyttää tolebrutinibia vain, jos hyöty on riskiä suurempi, ja potilaita on seurattava tarkasti toksisuuden merkkien varalta. Dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Cenrifki-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu suun kautta otettavaksi. Cenrifki on otettava aterian yhteydessä mieluiten samaan aikaan joka päivä. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla ennen hoidon aloitusta on seerumin ALAT tai ASAT yli 1,5 x viitealueen yläraja (ULN), alkalinen fosfataasi yli 2 x ULN (ellei se selity vakaalla kroonisella maksasairaudella) tai kokonaisbilirubiini yli 1,5 x ULN (ellei se johdu Gilbertin oireyhtymästä tai muusta häiriöstä kuin maksasairaudesta) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on vaikea immuunipuutos (esim. hankinnainen immuunivajavuus [AIDS], luuytimen sairaus tai vaikeita aktiivisia infektioita, joita ei ole saatu hallintaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Lääkkeen aiheuttama maksavaurio (drug-induced liver injury, DILI)

Brutonin tyrosiinikinaasin estäjiä, mukaan lukien tolebrutinibia, saaneilla potilailla on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu kliinisesti merkittävää DILIa, mukaan lukien akuuttia maksan vajaatoimintaa, joka on johtanut elinsiirtoon ja/tai kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ennestään maksasairaus, ja potilailla, jotka käyttävät muita maksatoksisia lääkevalmisteita, rohdosvalmisteita tai ravintolisäitä, voi olla suurentunut DILIn kehittymisen riski tolebrutinibia käytettäessä. Tolebrutinibin samanaikaisessa käytössä muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden kanssa on noudatettava varovaisuutta etenkin ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana, ja näille lääkkeille on mahdollisuuksien mukaan harkittava muita vaihtoehtoja. Mahdollisesti maksatoksisten rohdosvalmisteiden tai ravintolisien käyttöä on vältettävä tolebrutinibihoidon aikana. Tolebrutinibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

##### **Turvallisuustoimenpiteet vaikean maksavaurion riskin pienentämiseksi.**

Älä aloita tolebrutinibihoitoa potilaille, joilla on ennestään akuutti tai krooninen maksasairaus tai joilla ennen hoidon aloitusta on seerumin ALAT tai ASAT yli 1,5 x viitealueen yläraja (ULN), alkalinen fosfataasi yli 2 x ULN (ellei se selity vakaalla kroonisella maksasairaudella) tai kokonaisbilirubiini yli 1,5 x ULN (ellei se johdu Gilbertin oireyhtymästä tai muusta häiriöstä kuin maksasairaudesta).

ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini on määritettävä verikokeella merkittävän tai korjautumattoman DILI-riskin pienentämiseksi ennen hoidon aloittamista, sitten kerran viikossa ensimmäisten 12 viikon ajan ja kerran kuukaudessa kuukausina 4–12 hoidon aloittamisen jälkeen. Kuukausien 12 ja 24 välillä arvoja on seurattava 6 kuukauden välein. Jatkossa arvoja voidaan seurata säännöllisesti tarpeen mukaan. Viikoittainen seuranta on aloitettava uudelleen hoidon keskeyttämisen jälkeen, jos hoito on keskeytetty transaminaasiarvojen suurenemisen takia tai jos hoito on keskeytetty vähintään 1 vuodeksi. Seerumin transaminaasi- ja bilirubiiniarvoja on seurattava hoidon aikana, erityisesti potilailla, joille kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten väsymystä, pahoinvointia, oksentelua, kipua vatsan oikean yläneljänneksen alueella tai arkuutta, kuumetta, ihottumaa, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai eosinofiliaa. Lisäseuranta on harkittava, kun Cenrifki-valmistetta annetaan yhdessä muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Jos epäillään tolebrutinibin aiheuttamaa DILIa, hoito on keskeytettävä. Jos maksavaurio ei todennäköisesti ole tolebrutinibin aiheuttama, koska sille on löydetty toinen todennäköinen syy, hoidon uudelleen aloittamista voidaan harkita ALAT- tai ASAT-arvon laskettua tasolle, joka on alle 1,5 x ULN. Hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi, jos muuta syytä DILille ei tunnisteta (ks. kohta 4.2).

Terveystieteiden ammattilaisten on perehdyttävä DILI-riskin hallintaa varten laadittuihin koulutusmateriaaleihin, mukaan lukien maksan toiminnan seuranta. Lääkkeen määrääjien on annettava potilasopas jokaiselle potilaalle / potilasta avustavalle tai kotona hoitavalle henkilölle ja kerrottava heille suunniteltujen laboratoriotestien noudattamisen tärkeydestä, DILIn liittyvistä löydöksistä ja oireista sekä siitä, mitä tehdä, jos he havaitsevat DILIn liittyviä löydöksiä tolebrutinibihoidon aikana. Lääkkeen määrääjän on myös kerrottava potilaalle, että pakkauksessa on mukana potilaskortti ja että potilaan on pidettävä tämä kortti aina mukanaan hoidon aikana, jotta hän voi näyttää sen kaikille muille hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille.

## Infektiot

Tolebrutinibi voi altistaa potilaita infektioille. Potilailla, joilla on aktiivisia akuutteja tai kroonisia infektioita, mukaan lukien opportunistiset infektiot, ei saa aloittaa hoitoa ennen kuin infektio(t) on hoidettu. Potilaita on seurattava infektiin liittyvien löydösten ja oireiden varalta, ja mikäli niitä ilmenee, potilaat on arvioitava viipymättä ja hoidettava asianmukaisesti. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tolebrutinibihoidon keskeyttämistä on harkittava ja hyöty-riskisuhde on arvioitava uudelleen ennen hoidon uudelleen aloittamista. Tolebrutinibi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea immuunipuutos, luuytimen sairaus tai vaikeita aktiivisia infektioita, joita ei ole saatu hallintaan (ks. kohta 4.3).

### *Samanaikainen käyttö immunosuppressanttien kanssa*

Immunosuppressanttien ja tolebrutinibin samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole tutkittu. Infektioita todettiin kuitenkin enemmän, kun tolebrutinibia käytettiin samanaikaisesti immunosuppressanttien, kuten kortikosteroidien, kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tolebrutinibin kanssa käytetään samanaikaisesti muita immunosuppressiivisia lääkevalmisteita. Tietojen perusteella ei voida tehdä päätelmiä siitä, oliko pahenemisvaiheiden samanaikaisella oireenmukaisella steroidihoidolla yhteys infektoriskin suurenemiseen (ks. kohta 4.5).

## Rokotukset

Elävien heikennettyjen rokotteiden tai elävien rokotteiden käytön turvallisuutta tolebrutinibihoitoa saaneilla potilailla ei ole tutkittu. Eläviin heikennettyihin rokotteisiin tai eläviin rokotteisiin saattaa kuitenkin liittyä infektoriski, joten niiden käyttöä on vältettävä. Jos eläviä heikennettyjä rokotteita tai eläviä rokotteita tarvitaan, ne on annettava vähintään 2 kuukautta ennen tolebrutinibihoidon aloittamista. Koska tolebrutinibin vaikutusmekanismi kohdistuu B-solujen toimintaan, se saattaa heikentää ei-elävien rokotteiden aikaansaamaa immuunivastetta. Kaikki iänmukaiset ei-elävät rokotteet on annettava voimassa olevien rokotussuosituksen mukaisesti ennen tolebrutinibihoidon aloittamista, jos mahdollista (ks. kohta 4.5).

## Verenvuodot

Tolebrutinibihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Yleisimmin ilmoitettuja verenvuototapahtumia olivat ihoon ja limakalvoihin liittyvät löydökset, kuten petekiat, ruhjeet, lisääntynyt mustelma-alttius ja runsaat kuukautisvuodot. Useimmat tapaukset olivat lieviä. Trombosytopeniaan ei liittynyt verenvuototapahtumia. Potilaita on seurattava verenvuodon merkkien ja oireiden varalta (mm. petekioiden, mustelmanmuodostuksen ja epätavallisen verenvuodon varalta). Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on verenvuotohäiriö tai tiedossa oleva verihiutaleiden toimintahäiriö, potilaan verihiutalemäärä on alle 150 000/mikrol ( $150 \times 10^9/l$ ) tai tolebrutinibin kanssa käytetään samanaikaisesti antikoagulantteja, verihiutaleiden estäjiä tai muita lääkevalmisteita, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on seurattava tiheämmin verenvuotoon liittyvien löydösten ja oireiden varalta. Jos potilaalle suunnitellaan kirurgista toimenpidettä, on punnittava, mitä hyötyjä ja riskejä liittyy tolebrutinibihoidon keskeyttämiseen 3–7 päiväksi sekä ennen toimenpidettä että toimenpiteen jälkeen, ottaen huomioon kirurgisen toimenpiteen luonne ja verenvuotoriski. Verenvuodon vaikeusasteen mukaan tolebrutinibihoito on keskeytettävä tai lopetettava, ja potilaalle on annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa.

## Maligniteetit

Kliinisistä tutkimuksista kertyneen kokemuksen perusteella tolebrutinibin käyttöön ei näytä liittyvän suurentunutta maligniteetin riskiä. BTK:n estäjiä saaneilla syöpäpotilailla on kuitenkin ilmoitettu sekundaarisyyöpiä, joista yleisimpiä ovat olleet ei-melanoottiset ihosyövät.

## Eteisvärinä/-lepatus

Tolebrutinibihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu eteisvärinää/-lepatusta. Riski saattaa olla suurentunut, jos potilaalla on ollut sydämen rytmihäiriöitä, erityisesti eteisvärinää/-lepatusta, tai jos potilaalla on eteisvärinän kehittymisen riskitekijöitä (kuten sydämen vajaatoiminta tai hypertensio). Potilasta on seurattava eteisvärinän/-lepatuksen merkkien ja oireiden varalta (tällaisia voivat olla sydämentykytys, huimaus, hengenahdistus tai epämiellyttävä tunne rinnassa), ja hänelle on annettava asianmukaista hoitoa.

## Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Tolebrutinibihoitoon ei ole varmistettu olevan syy-yhteydessä itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen riskin suurenemiseen, mutta itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu tolebrutinibia saaneilla potilailla. Potilaita ja potilaita hoitavia henkilöitä on kehoitettava olemaan valppaina epätavallisten mieliala- tai käyttäytymismuutosten tai itsemurha-ajatusten, itsetuhoisen käyttäytymisen tai itsensä vahingoittamista koskevien ajatusten varalta ja ilmoittamaan tällaisista oireista välittömästi terveydenhuollon ammattilaisille.

## Yhteisvaikutukset keskivahvojen tai voimakkaiden CYP2C8:n estäjien kanssa

CYP2C8:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden käytön odotetaan johtavan tolebrutinibin pitoisuuksien suurenemiseen ja aktiivisen M2-metaboliitin pitoisuuksien pienenemiseen. Varotoimenpiteenä tolebrutinibin samanaikaista käyttöä keskivahvojen tai voimakkaiden CYP2C8:n estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

## Yhteisvaikutukset keskivahvojen tai voimakkaiden CYP3A/2C8:n induktorien kanssa

Tolebrutinibin samanaikaista käyttöä keskivahvojen tai voimakkaiden CYP3A/2C8:n induktorien kanssa on vältettävä. Jos keskivahvaa tai voimakasta CYP3A/2C8:n induktoria on käytettävä lyhytaikaisesti (< 2 viikkoa), tolebrutinibihoitoa voidaan jatkaa. Tolebrutinibin vaikutukset saattavat heikentyä tänä aikana (ks. kohta 4.5).

## Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tolebrutinibi metaboloituu pääasiassa CYP2C8:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A4:n välityksellä. Aktiivinen M2-metaboliitti muodostuu tolebrutinibista yksinomaan CYP2C8:n välityksellä ja metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5:n ja vähäisemmässä määrin CYP2D6:n välityksellä.

## Voimakkaat tai keskivahvat CYP2C8:n estäjät

Voimakkaan CYP2C8:n estäjän (gemfibrotsiili 600 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto suurensi tolebrutinibin AUC-arvoa 8,4-kertaisesti ja  $C_{\max}$ -pitoisuutta 5,4-kertaisesti, kun taas M2:n AUC pieneni 25-kertaisesti ja  $C_{\max}$  50-kertaisesti verrattuna tolebrutinibin kerta-antoon ruokailun yhteydessä. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epävarma. Varotoimenpiteenä tolebrutinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esim. gemfibrotsiilin) tai keskivahvojen CYP2C8:n estäjien (esim. deferasiroksin, letermoviirin tai selperkatiniinin) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.4). Mikäli tiedetään, että potilas on CYP2C8:n heikko metaboloija, on noudatettava varovaisuutta mahdollisten tolebrutinibin ja M2:n altistumisen muutosten vuoksi.

### Voimakkaat tai keskivahvat CYP3A/2C8:n induktorit

Voimakkaan CYP3A/2C8:n induktorin (rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto pienensi sekä tolebrutinibin AUC-arvoa että  $C_{\max}$ -pitoisuutta 6,2-kertaisesti terveillä tutkittavilla, kun taas M2:n AUC pieneni 2,4-kertaisesti ja  $C_{\max}$  1,9-kertaisesti. Keskivahva CYP3A/2C8:n induktori efavirensi saattaa myös pienentää altistusta tolebrutinibilille ja M2-metaboliitille. Tolebrutinibin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A/2C8:n induktorien (esim. karbamatsepiinin, fenytoiinin, rifampisiinin tai mäkikuisman) tai keskivahvojen CYP3A/2C8:n induktorien (esim. bosentaanin, efavirensin, etraviriinin tai nafsilliinin) kanssa on vältettävä. Jos keskivahvaa tai voimakasta CYP3A/2C8:n induktoria on käytettävä lyhytaikaisesti (< 2 viikkoa), tolebrutinibihoitoa voidaan jatkaa (ks. kohta 4.4).

### Immunosuppressantit

Varovaisuutta on noudatettava, jos tolebrutinibin kanssa käytetään samanaikaisesti muita immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. pitkäaikaisesti käytettäviä kortikosteroideja, ei-biologisia ja biologisia reumalääkkeitä [DMARD], mykofenolaattimofetiilia, syklofosfamidia tai atsatiopriinia) (ks. kohta 4.4).

### Rokotukset

Elävillä heikennetyillä rokotteilla tai elävillä rokotteilla (esim. vesirokko- tai vyöruusu-rokote, suun kautta annettava poliorokote tai nenän kautta annettava influenssarokote) tolebrutinibihoidon jälkeen toteutettavien rokotusten turvallisuutta ei ole tutkittu, ja tällaista käyttöä on vältettävä mahdollisen infektioriskin vuoksi. Ei-elävien rokotteiden teho saattaa heikentyä tolebrutinibihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### Verihiutaleiden estäjät tai antikoagulantit

Varovaisuutta on noudatettava verenvuototapahtumien riskin vuoksi, kun tolebrutinibia käytetään samanaikaisesti antikoagulanttien (esim. varfariinin, hepariinin, apiksabaanin, rivaroksabaanin tai edoksabaanin) tai verihiutaleiden estäjien (esim. klopidoogreelin, tikagrelorin tai prasugreelin) kanssa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on seurattava tiheimmin verenvuotoon liittyvien löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

### Kuljettajaproteiinien substraattit

Tolebrutinibin on osoitettu voivan estää P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- ja MATE1-kuljettajaproteiinien toimintaa *in vitro*. Yhteisvaikutusten riski on olemassa, joten varovaisuutta on noudatettava, kun tolebrutinibia käytetään samanaikaisesti sellaisten herkkien P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n tai MATE1:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. digoksiini, siklosporiini tai takrolimuusi).

### Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Tolebrutinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun sitä annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A:n estäjän (itrakonatsoli 200 mg vuorokaudessa) kanssa. Tolebrutinibin (60 mg) anto ruokailun yhteydessä yhdessä itrakonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa 4 päivän ajan) kanssa suurensi sekä tolebrutinibin AUC-arvoa että  $C_{\max}$ -pitoisuutta 1,88-kertaisesti ja M2:n AUC-arvoa ja  $C_{\max}$ -pitoisuutta 1,78-kertaisesti. Tolebrutinibin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Tolebrutinibin käytöstä raskaana oleville naisille on saatavilla vain vähän tietoja. Tolebrutinibi ja/tai sen metaboliitit läpäisivät istukan kaniineilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa tolebrutinibilla ei ole havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia. Aktiivisen M2-metaboliitin vaikutuksista alkion- ja sikiönkehitykseen ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa, joten syntymättömään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3). Cenrifki-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Ei ole riittävästi tietoa tolebrutinibin ja/tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Cenrifki-valmisteen vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Eläinkokeissa tolebrutinibilla tai sen M2-metaboliitilla ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cenrifki-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat COVID-19 (25,5 %) ja ylähengitystieinfektiot (16,9 %) (ks. kohta 4.4). Yleisin vakava haittavaikutus on COVID-19-keuhkokuume (1,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Tolebrutinibia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla taulukossa 2. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyskategorioiden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1 / 10\ 000$ ,  $< 1 / 1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 2: Haittavaikutukset**

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
<b>Infektiot</b>	COVID-19 <sup>1</sup> Ylähengitystieinfektiot <sup>1</sup>	Influenssa Alahengitystie- ja keuhkoinfektiot <sup>1</sup>
<b>Verisuonisto</b>		Lisääntynyt mustelma-alttius <sup>2</sup> Petekiat Ruhje
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Vatsakipu <sup>1</sup>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Runsaat kuukautisvuodot <sup>2</sup>
<b>Tutkimukset</b>		Alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) suureneminen <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sisältää useita suositeltuja termejä.

<sup>2</sup> Yhdistetyt tiedot kliinisistä tutkimuksista EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ja EFC16034 (GEMINI II).

<sup>3</sup> ALAT yli 3 x viitealueen yläraja (ULN).

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Lääkkeen aiheuttama maksavaurio (drug-induced liver injury, DILI)

EFC16645-avaintutkimuksessa (HERCULES) havaittiin ALAT-arvon suurenemista yli 3-kertaiseksi viitealueen ylärajaan (ULN) verrattuna 4,0 %:lla tolebrutinibilla hoidetuista potilaista ja 1,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 754:stä tolebrutinibilla hoidetusta potilaasta 0,5 %:lla esiintyi ALAT-arvon suurenemista yli arvon 20 x ULN ja 0,3 %:lla esiintyi ALAT-arvon suurenemista yli arvon 3 x ULN niin, että myös bilirubiiniarvo suureni samanaikaisesti yli arvon 2 x ULN. Millekään tapahtumalle ei ollut vaihtoehtoisia DILIn syitä, ja kaikki tapahtumat todettiin kolmen kuukauden kuluessa tolebrutinibihoidon aloittamisesta. Suurimmalla osalla potilaista maksaentsyymiarvot normalisoituivat itsestään ilman jälkiseurauksia tolebrutinibihoidon pysyvän lopettamisen jälkeen. Yhdelle potilaalle kehittyi maksan vajaatoiminta, joka vaati maksansiirron, ja potilas menehtyi myöhemmin siirron jälkeisen komplikaation seurauksena (ks. kohta 4.4).

### Infektiot

EFC16645-avaintutkimuksessa (HERCULES) 54,4 %:lla tolebrutinibia saaneista potilaista esiintyi infektioita, ja 5,2 %:lla raportoitiin vaikeita (vähintään vaikeusaste 3) infektioita verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,9 %). Yleisimmät infektiioihin liittyvät haittavaikutukset olivat COVID-19 (25,5 %) ja ylähengitystieinfektiot (16,9 %). Suurimmalla osalla näistä potilaista oireet hävisivät ilman tolebrutinibihoidon pysyvää lopettamista. Yksi kuolemaan johtanut keuhkokuumeetapaus (bakteeriperäinen) kuitenkin ilmeni vammaisella potilaalla tilanteessa, jossa hoito viivästyi, kun potilasta oli hoidettu tolebrutinibilla (60 mg) 1,8 vuoden ajan (ks. kohta 4.4).

### Petekiat, lisääntynyt mustelma-alttiutus, runsaat kuukautisvuodot, ruhjeet

EFC16645-avaintutkimuksessa (HERCULES) 2,7 %:lla tolebrutinibilla hoidetuista potilaista esiintyi petekioita verrattuna 0,3 %:iin lumelääkettä saaneista ja 3,9 %:lla tolebrutinibilla hoidetuista potilaista esiintyi ruhjeita verrattuna 1,1 %:iin lumelääkettä saaneista. EFC16645 (HERCULES)-, EFC16033 (GEMINI I)- ja EFC16034 (GEMINI II) -tutkimuksissa 1,5 %:lla tolebrutinibilla hoidetuista potilaista havaittiin lisääntynyttä mustelma-alttiutta verrattuna 0 %:iin lumelääkettä saaneista ja 0,3 %:iin teriflunomidia saaneista. Runsaita kuukautisvuotoja esiintyi 1,7 %:lla tolebrutinibilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumelääkettä saaneista ja 1 %:iin teriflunomidia saaneista. 1 %:lle potilaista, joilla oli runsaita kuukautisvuotoja, kehittyi myös lievä tai keskivaikea anemia. Petekioihin, mustelmanmuodostukseen, runsaisiin kuukautisvuotoihin tai ruhjeisiin ei liittynyt trombosytopeniaa kliinisissä tutkimuksissa. Useimmat tapaukset olivat lieviä. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka käyttivät antikoagulantteja tai verihiutaleiden estäjiä, joilla oli merkittävä verenvuotoanamneesi seulontaa edeltävien 6 kuukauden aikana, verenvuotohäiriöitä, tiedossa oleva verihiutaleiden toimintahäiriö tai verihiutaleiden määrä alle 150 000/mikrol ( $150 \times 10^9/l$ ) tai joille oli tehty suuri leikkaus seulontaa edeltävien 4 viikon aikana (ks. kohta 4.4).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Cenrifki 240 mg vuorokaudessa enintään 14 päivän ajan oli hyvin siedetty terveillä aikuisilla tutkittavilla. Tolebrutinibin yliannostuksen merkkejä ja oireita ei ole määritetty, eikä yliannostukseen ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen saaneita potilaita on seurattava tarkasti, ja heille on annettava asianmukaista tukihoidoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA62

#### Vaikutusmekanismi

Tolebrutinibi on ensisijaisesti Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjä. Vaikka tolebrutinibin terapeuttisen vaikutuksen tarkkaa mekanismia MS-taudin hoidossa ei täysin tunneta, on näyttöä siitä, että tolebrutinibi estää B-solujen, makrofagien ja mikroglia-solujen aktivaatiota sekä periferiassa että keskushermostossa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

BTK:n vakaan tilan miehitysasteen mediaani perifeerisen veren mononukleaarisoluuissa pysyi yli 90 %:ssa 24 tunnin ajan terveillä tutkittavilla, joille oli annettu tolebrutinibia 60 mg/vrk arterian yhteydessä.

#### Sydämen elektrofysiologia

Tolebrutinibin ja aktiivisen M2-metaboliitin vaikutusta korjattuun QT-aikaan (QTc) arvioitiin käyttämällä pitoisuus-QTc-vaikutusmallinnusta, joka perustui vaiheen 1 tutkimuksessa saatuihin korkealaatuisiin EKG-mittaustietoihin. QTc-ajassa tai muissa EKG-parametreissa ei havaittu vaikutuksia tolebrutinibin kerta-annoksilla, jotka olivat enimmillään 300 mg.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tolebrutinibin tehoa toissijaisesti etenevän MS-taudin (SPMS) hoidossa arvioitiin aikuispotilailla yhdessä avaintutkimuksessa. EFC16645 (HERCULES) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksiahaarainen, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tapahtumalähtöinen monikeskustutkimus, jossa hoidon kesto vaihteli noin 24 kuukaudesta 48 kuukauteen.

Yhteensä 1 131 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko tolebrutinibia 60 mg vuorokaudessa (n = 754) tai vastaavaa lumelääkettä päivittäin (n = 377). Kaikilla potilailla (jotka olivat 18–60-vuotiaita) oli aiempaan diagnoosina aaltomainen MS-tauti (RRMS), nykyisenä diagnoosina toissijaisesti etenevä MS-tauti (SPMS), dokumentoitu näyttö toimintakyvyn heikkenemisestä seulontaa edeltäneiden 12 kuukauden aikana ja toimintakyvyn heikkenemistä kuvaavan Expanded Disability Status Scale (EDSS) -mittarin pistemäärä lähtötilanteessa 3–6,5, eikä potilailla ollut ilmennyt kliinisiä pahenemisvaiheita vähintään 24 kuukauteen. Tutkimuksesta ei suljettu ketään pois sen perusteella, millaista magneettikuvauksessa todettu tautiaktiivisuus oli lähtötilanteessa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden ALAT, ASAT tai kokonaisbilirubiini oli yli 1,5 x ULN (ellei se johtunut Gilbertin oireyhtymästä tai muusta häiriöstä kuin maksasairaudesta) tai AFOS oli yli 2 x ULN. Neurologiset arvioinnit tehtiin 12 viikon välein ja epäillyn pahenemisvaiheen yhteydessä. Aivojen magneettikuvaus tehtiin lähtötilanteessa ja kuukausien 6, 12, 18, 24 ja 36 kohdalla ja sen jälkeen vuosittain tutkimuksen loppuun asti.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat molemmissa hoitoryhmissä samankaltaiset. Potilaiden keskimääräinen ikä lähtötilanteessa oli 48,9 vuotta ja 61,5 % oli naisia. Mediaaniaika RRMS-oireiden alkamisesta oli 16,2 vuotta ja keskimääräinen EDSS-pistemäärä oli 5,5. Lähtötilanteessa 12,7 %:lla potilaista oli yksi tai useampi Gd-tehostuva T1-leesio.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen (confirmed disability progression, CDP) alkamiseen. Toimintakyvyn heikkeneminen

määriteltiin EDSS-pistemäärän suurenemiseksi vähintään 1,0 pisteellä lähtötilanteesta, kun lähtötilanteen EDSS-pistemäärä oli enintään 5,0, tai vähintään 0,5 pisteellä, kun lähtötilanteen EDSS-pistemäärä oli yli 5,0. Toimintakyvyn heikkeneminen katsottiin vahvistetuksi, kun EDSS-pistemäärän suureneminen todettiin jollakin säännöllisistä sovituista seurantakäynneistä vähintään 6 kuukauden kuluttua siitä, kun neurologisen tilan heikkeneminen oli dokumentoitu ensimmäisen kerran, eikä potilaalla ollut ollut pahenemisvaiheita 90 päivän kuluessa ennen kumpaakaan EDSS-arviointia (eli toimintakyvyn heikkenemisen alkaessa ja sen vahvistamisen yhteydessä toteutettua EDSS-arviointia). Muita päätetapahtumia olivat uudet tai laajenevat T2-hyperintensiiviset leesiot, viive 3 kuukauden ajalta todetussa vahvistetussa toimintakyvyn heikkenemisessä, vahvistettu toimintakyvyn paraneminen (confirmed disability improvement, CDI) 6 kuukauden ajalta sekä 20 % pidentynyt aika 25 jalan (n. 7,6 metrin) matkan kävelytestissä (T25-FW) ja 9-hole peg -testissä (9-HPT) vahvistettuna vähintään 3 kuukauden ajalta.

Kun analysoitiin aikaa tapahtuman ilmenemiseen, 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen riski pieneni tolebrutinibia saaneilla potilailla merkitsevästi, 31 %, verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 1). Tolebrutinibi pienensi myös 3 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen riskiä merkitsevästi, 24 %. Magneettikuvausanalyysi osoitti, että uusien ja/tai laajenevien T2-hyperintensiivisten leesioiden korjattu keskimäärä vuodessa pieneni tolebrutinibilla hoidetuilla potilailla merkitsevästi, 38 %, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Toissijaisista päätetapahtumista ”aika pysyvän 20 %:n ajan pidentymisen ilmaantumiseen 9-HPT:ssä” ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä; ennalta määritettyyn hierarkkiseen testausjärjestykseen perustuen ”aika T25-FW-testissä todettuun vähintään 3 kuukautta kestäväään pysyvään 20%:n ajan pidentymiseen” sekä ”6 kuukauden ajalta todettu vahvistettu toimintakyvyn paraneminen” eivät saavuttaneet muodollista tilastollista merkitsevyyttä.

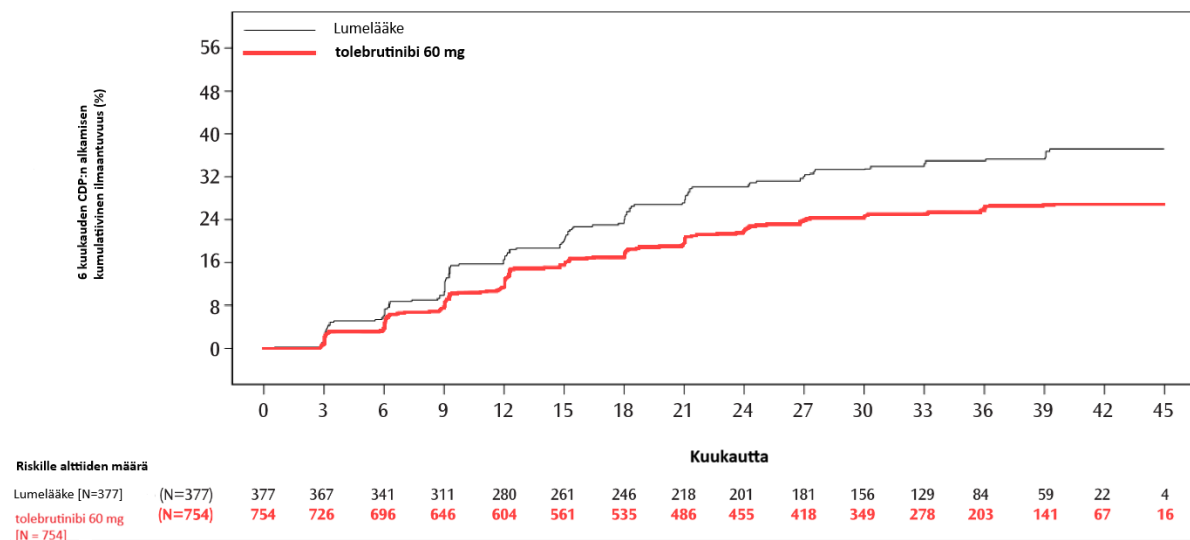
Yksityiskohtaisemmat tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3, ja Kaplan–Meier-käyrät 6 kuukauden ajalta todetulle vahvistetulle toimintakyvyn heikkenemiselle on esitetty kuvassa 1.

**Taulukko 3 – Kliiniset ja magneettikuvauksessa todetut päätetapahtumat aikuisilla SPMS-potilailla EFC16645-tutkimuksessa (HERCULES)**

	<b>Tolebrutinibi 60 mg päivittäin N = 754</b>	<b>Lumelääke N = 377</b>
<b>Kliiniset tulokset</b>		
6 kuukauden ajalta todettu vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen, potilaiden osuus	22,6 %	30,7 %
Riskitiheyksien suhde (HR) (95% CI)	0,69 (0,55, 0,88)*	
3 kuukauden ajalta todettu vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen, potilaiden osuus	27,6 %	34,2 %
Riskitiheyksien suhde (HR) (95% CI)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Pysyvä 20 % pidentynyt aika 9-HPT:ssä vähintään 3 kuukauden ajan, potilaiden osuus	19,0 %	19,6 %
Riskitiheyksien suhde (HR) (95% CI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Pysyvä 20 % pidentynyt aika T25-FW:ssä vähintään 3 kuukauden ajan, potilaiden osuus	41,1 %	49,6 %
Riskitiheyksien suhde (HR) (95% CI)	0,77 (0,64, 0,92)	
6 kuukauden ajalta todettu vahvistettu toimintakyvyn paraneminen, potilaiden osuus	8,6 %	4,5 %
Riskitiheyksien suhde (HR) (95% CI)	1,88 (1,10, 3,21)	
<b>Magneettikuvauksessa todettu päätetapahtuma</b>		
Uudet ja/tai laajenevat T2-hyperintensiiviset leesiot vuodessa	1,8	2,9
Suhteellinen riski (95% CI)	0,62 (0,43, 0,90)*	

\* Kontrolloitu moninkertaisen testauksen suhteen, tilastollisesti merkitsevä

**Kuva 1: EFC16645 (HERCULES) -tutkimus – Kaplan–Meier-käyrä 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen alkamisen kumulatiivisesta ilmaantuvuudesta (ITT-populaatio)**



Tolebrutinibin osoitettiin tuottavan kokonaishyötyä, kun tarkasteltiin aikaa 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen alkamiseen potilailla, joista osalla oli lähtötilanteessa Gd-tehostuvia T1-leesioita. Saavutettujen hoitovaikutusten suuruusluokassa oli kuitenkin numeerisia eroja. Kun tarkasteltiin tolebrutinibin hoitovaikutusta aikaan 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen alkamiseen, vaikutus oli numeerisesti suurempi alaryhmässä, jossa potilailla oli lähtötilanteessa Gd-tehostuvia T1-leesioita (eli aktiivinen SPMS) (N = 142) (riskin pienenemä 65 %, HR 0,35 [95 %:n luottamusväli 0,18, 0,66]), verrattuna alaryhmään, jossa potilailla ei ollut lähtötilanteessa Gd-tehostuvia T1-leesioita (eli joilla SPMS ei ollut aktiivinen) (N = 989) (riskin pienenemä 22 %, HR 0,78 [95 %:n luottamusväli 0,60, 1,01]).

Tutkimukset EFC16033 (GEMINI I) ja EFC16034 (GEMINI II) olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, teriflunomidilla aktiivikontrolloituja kaksoislumetutkimuksia relapsoivaa MS-tautia (RMS) sairastavilla potilailla. Noin 99 %:lla tutkimuksiin otetuista potilaista oli todettu aaltomainen MS-tauti (RRMS) ja noin 1 %:lla SPMS. Kummassakaan tutkimuksessa ei saavutettu ensisijaista tavoitetta eli vuotuisen pahenemisvaiheiden määrän (annualised relapse rate, ARR) tilastollisesti merkitsevää vähenemistä teriflunomidiin verrattuna. Näiden kahden tutkimuksen yhdistettyjen tietojen ennalta määritelty analyysi osoitti, että tolebrutinibi pienensi 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn huononemisen (Confirmed Disability Worsening, CDW) suhteellista riskiä 29 % teriflunomidiin verrattuna (HR 0,71 [95% CI 0,53, 0,95]), lisäksi 77,9 % 6 kuukauden ajalta todetun vahvistetun toimintakyvyn huononemisen (CDW) tapahtumista edusti pahenemisvaiheista riippumatonta etenemistä (progression independent of relapse activity, PIRA), joka määriteltiin vahvistettujen pahenemisvaiheiden puuttumisena 90 päivää ennen toimintakyvyn huononemisen alkamista tai 90 päivän aikana toimintakyvyn huononemisen alkamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tolebrutinibin käytöstä MS-taudin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Tolebrutinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja MS-potilailla. Tolebrutinibin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ja AUC suurenevät enemmän kuin suhteessa annokseen 5–60 mg:n annosalueella mutta lähes suhteessa annokseen 60–300 mg:n annosalueella. Suositellulla annoksella 60 mg vuorokaudessa aterian yhteydessä tolebrutinibin keskimääräinen vakaan tilan AUC-arvo (variaatiokerroin [CV], %) oli 29,6 (60 %) ng•h/ml ja huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) 9,94 (62 %) ng/ml, ja M2-metaboliitin vastaavat arvot olivat 84,6 (62 %) ng•h/ml ja 27,5 (59 %) ng/ml. Verenkierrossa altistus M2-metaboliitille on 2,4–6,5-kertainen verrattuna altistukseen kanta-aineelle, ja M2-metaboliitilla on nanomolaarisella tasolla samankaltainen kovalenttinen sitoutumiskyky BTK:hon kuin tolebrutinibilla.

### Imeytyminen

Tolebrutinibin absoluuttinen oraalin hyötyosuus aterian yhteydessä annetun 60 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen oli 10,3 %, joka on kaksinkertainen paastotilaan verrattuna. 60 mg:n kerta-annoksen anto suun kautta aterian yhteydessä johti tolebrutinibialtistuksen 1,77-kertaiseen suurenemiseen, eikä altistus M2-metaboliitille suurentunut. Mediaaniaika tolebrutinibin ja M2:n  $C_{max}$ -pitoisuuden saavuttamiseen oli noin 1,3 tuntia kaikissa tutkituissa populaatioissa.

### Jakautuminen

Tolebrutinibin vakaan tilan jakautumistilavuus oli noin 255 l. Tolebrutinibin sitoutumaton fraktio *in vitro* oli 11,1–12,5 % ja M2:n 8,65–38 %. Terveillä tutkittavilla tolebrutinibia ja M2-metaboliittia on havaittu aivo-selkäydinnesteessä, ja keskimääräinen aivo-selkäydinneste–plasma-suhde on tolebrutinibilla enintään 1,16 ja M2:lla enintään 0,45.

### Metabolia

Tolebrutinibi metaboloituu pääasiassa CYP2C8:n ja vähäisemmässä määrin CYP3A4:n välityksellä. M2-metaboliitti muodostuu tolebrutinibista yksinomaan CYP2C8:n välityksellä ja metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5:n ja vähäisemmässä määrin CYP2D6:n välityksellä. Altistus M2:lle verenkierrossa on 2,4–6,5-kertainen verrattuna altistukseen kanta-aineelle, ja M2-metaboliitilla on nanomolaarisella tasolla samankaltainen kovalenttinen sitoutumiskyky BTK:hon kuin tolebrutinibilla.

### Eliminaatio

Kerta-annosten (enintään 300 mg) jälkeen ja toistuvien annosten (enintään 240 mg) antamisen jälkeen tolebrutinibin ja M2:n terminaaliset puoliintumisajat olivat samankaltaiset (4,4–7,8 tuntia) eivätkä vaihdelleet annoksen mukaan, kun tolebrutinibia oli annettu kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa. Toistuvan annon jälkeen ei havaittu mitattavissa olevaa kumuloitumista.

### Erittyminen

Kun terveille tutkittaville annettiin 60 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti leimattua tolebrutinibia, yli 90 % annoksesta oli erittynyt 216 tunnin kuluessa ja suurin osa (85 %) radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa. 78 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 14 % annoksesta virtsaan. Muuttumatonta tolebrutinibia oli 3,8 % ulosteeseen erittyneestä radioaktiivisesti leimatusta annoksesta, eikä sitä havaittu lainkaan virtsassa.

### Ominaisuudet erityisryhmissä

#### Sukupuoli, paino, etninen tausta ja iäkkäät

Potilailla todettiin farmakokineettisiin pitoisuuksiin perustuvien tilastollisten tunnuslukujen mukaan sukupuolella, iällä (18–76 vuoden vaihteluväli), painolla (37–143 kg:n vaihteluväli) tai etnisellä taustalla ei ollut merkittävää vaikutusta tolebrutinibin farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR alle 30 ml/min) sairastaville tutkittaville, jotka eivät tarvitse dialyysihoitoa, annettiin 60 mg:n kerta-annos tolebrutinibia suun kautta aterian yhteydessä, kokonaistolebrutinibin ja sitoutumattoman tolebrutinibin  $C_{max}$  ja AUC olivat hieman suuremmat ( $\leq 1,6$ -kertaiset) kuin tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Kokonais-M2:n ja sitoutumattoman M2:n  $C_{max}$ -arvot olivat samankaltaiset ja AUC-arvot hieman suurempia ( $\leq 1,2$ -kertaisia). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoa. Tolebrutinibia ei ole tutkittu dialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Kun lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin 60 mg:n kerta-annos tolebrutinibia suun kautta ruokailun yhteydessä, kokonaistolebrutinibin ja sitoutumattoman tolebrutinibin AUC-arvot sekä kokonais-M2:n ja sitoutumattoman M2:n AUC-arvot olivat samankaltaiset (0,87–1,26-kertaiset). Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tolebrutinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu muodollisesti. Tolebrutinibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja potilailla, joilla ennen hoidon aloitusta on seerumin ALAT tai ASAT yli 1,5 x ULN, alkalinen fosfataasi yli 2 x ULN (ellei se selity vakaalla kroonisella maksasairaudella) tai kokonaisbilirubiini yli 1,5 x ULN (ellei se johdu Gilbertin oireyhtymästä tai muusta häiriöstä kuin maksasairaudesta) (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla havaittiin annosta rajoittavaa toksisuutta 6 kuukauden pituisessa, suun kautta annetun tolebrutinibin toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa. Toksisuus koostui immuunijärjestelmään kohdistuvista vaikutuksista (heikentynyt vaste antigeeniin ja lisääntynyt alttius peräsuolen loisille), verenvuodosta useissa kudoksissa ja elimissä (mukaan lukien silmänsisäinen verenvuoto) ja ihomuutoksista. Haiman mikroskooppiset löydökset (fibroosi, krooninen tulehdus ja verenvuodot) korreloivat rotilla todettavan BTK:n estäjien lajispesifisen haimatoksisuuden kanssa. Yleisesti ottaen toksisia vaikutuksia havaittiin käytettäessä pienintä annettua annosta, jolloin altistus oli urosrotilla 23-kertainen ja naarasrotilla 29-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan suurimmalla ihmiselle suositellulla annostuksella (maximum recommended human dose [MRHD]).

Suun kautta annettua M2-metaboliittia koskeneessa 6 kuukauden pituisessa toksisuustutkimuksessa rotilla havaittiin samankaltaisia toksisia vaikutuksia kuin tolebrutinibilla käytettäessä pienintä annettua annosta, jolloin altistus oli urosrotilla 6-kertainen ja naarasrotilla 12-kertainen verrattuna suurimmalla ihmiselle suositellulla tolebrutinibiannostuksella saavutettavaan M2-metaboliitin vakaan tilan AUC-arvoon.

2 vuoden pituisessa, tolebrutinibin karsinogeenisyyttä koskeneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin verenvuotoja, ihomuutoksia, immuunijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia ja haimaan liittyviä löydöksiä käytettäessä pienintä annettua annosta, jolloin altistus oli urosrotilla 1,2-kertainen ja naarasrotilla 4,4-kertainen verrattuna suurimmalla ihmiselle suositellulla tolebrutinibiannostuksella saavutettavaan vakaan tilan AUC-arvoon. Kuolleisuus suureni urosrotilla, kun altistus oli 10-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC-arvoon suurinta ihmisille suositeltua annostusta käytettäessä. Tämä johtui erityisesti ennenaikaisista eutanasioista, jotka tehtiin vaikeiden silmänsisäisten verenvuotojen vuoksi. Yhdessä nämä löydökset viittaavat siihen, että pitkäkestoinen tolebrutinibihoito vaikuttaa laskevan toksisuuteen liittyvää altistusmarginaalia kliinisesti merkittävälle huolta aiheuttavalle tasolle.

Koirilla tehdyssä 9 kuukautta kestäneessä tolebrutinibin toksisuustutkimuksessa havaittiin ei-haitallista verenvuototaipumuksen lisääntymistä useissa elimissä, kun altistus oli vähintään 15-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC-arvoon suurinta ihmisille suositeltua annostusta käytettäessä.

### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Tolebrutinibilla tai M2-metaboliitilla ei todettu genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

### Lisääntymistoksisuus

Tolebrutinibin ei havaittu vaikuttavan lisääntymiseen liittyvään kehitykseen, alkion- tai sikiönkehitykseen eikä pre- tai postnataaliseen kehitykseen rotilla ja kaniineilla, kun altistukset olivat huomattavasti suurempia kuin altistus ihmisellä (> 100-kertaisia verrattuna vakaan tilan AUC-arvoon suurinta ihmisille suositeltua annostusta käytettäessä).

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin tolebrutinibin vaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen kaniineilla, havaittiin kuitenkin annosriippuvaista epätäydellistä kieliluun luutumista, kun altistus M2-metaboliitille oli kliinisesti merkittävä (< 1,3-kertainen verrattuna suurimmalla ihmiselle suositellulla tolebrutinibiannostuksella saavutettavaan M2-metaboliitin vakaan tilan AUC-arvoon). Havainnon merkitystä ihmisen kannalta ei tunneta.

M2-metaboliitilla ei havaittu olevan biologisesti merkittäviä vaikutuksia suoraan suun kautta tapahtuneen annon jälkeen rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa, kun altistukset olivat kliinisesti merkittäviä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Makrogoli (polyetyleeniglykoli) (400)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyamidi/alumiini/poly(vinyylkloridi)–alumiiniläpipainopakkaukset pahvitaskuissa (7 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia) pakattuna koteloihin, jotka sisältävät 7, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250, Gentilly  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 201/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä välitavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Cenrifki-valmisteen markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, muun muassa viestintämenetelmistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tavoitteena on minimoida lääkkeen aiheuttaman maksavaurion (DILI) riski.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Cenrifki on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla, joiden odotetaan määräävän, toimittavan tai käyttävän Cenrifki-valmistetta, on pääsy seuraavaan koulutuspakettiin tai heille toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalit
- Potilaiden koulutusmateriaalit

## **1. Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalit**

- valmisteyhteenveto
- lääkkeen määrääjän opas

### **1.1. Lääkkeen määrääjän opas:**

**Lääkkeen määrääjän opas** sisältää seuraavat keskeiset elementit:

- Luettelo vasta-aiheista.
- Oleelliset tiedot lääkkeen aiheuttaman maksavaurion (DILI) riskistä, sen seurannasta ja hoidosta:
  - Tausta:
    - o Kliinisesti merkittävää DILI:a on raportoitu tolebrutinibia koskeneissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien yksi potilas, jolle kehittynyt maksan vajaatoiminta johti elinsiirtoon ja myöhemmin kuolemaan siirron jälkeisen komplikaation seurauksena.
    - o Kohonneiden seerumin alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa, yhdenmukaisesti valmisteyhteenvetodokumenttien kanssa.
    - o Kaikki ALAT-arvon suurenemiset tasolle  $> 20 \times$  viitealueen yläraja (upper limit of normal, ULN) tai ALAT-arvon suurenemiset tasolle  $> 3 \times$  ULN samanaikaisesti, kun bilirubiiniarvo suureni tasolle  $> 2 \times$  ULN, tapahtuivat 12 viikon kuluessa tolebrutinibihoidon aloittamisesta.
    - o Perusteet viikoittaiselle seurannalle ensimmäisten 12 viikon ajan.
  - Hoidon aloitus:
    - o Määritä seerumin transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvot ennen tolebrutinibihoidon aloittamista ja sitten tolebrutinibihoidon aikana kerran viikossa ensimmäisten 12 viikon ajan, kerran kuukaudessa kuukausina 4–12 ja 6 kuukauden välein kuukausien 12 ja 24 välisenä aikana:
      - ~ Harkitse lisäseurantaa, kun tolebrutinibia annetaan yhdessä muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkevalmisteiden kanssa.
  - Hoidon aikana:
    - o Noudata suositeltuja toimenpiteitä (mukaan lukien hoidon muutokset) kohonneiden transaminaasiarvojen ja maksan toimintahäiriöön viittaavien oireiden hallinnassa.
    - o Mahdollisesti maksatoksisten rohdosvalmisteiden ja ravintolisien käyttöä on vältettävä.
- Tärkeät tiedot potilaalle viestittäväksi:
  - Anna potilaalle potilasopas ja kerro potilaalle, että pakkauksessa on potilaskortti ja että potilaan on pidettävä tämä kortti aina mukanaan hoidon aikana.
  - Kerro potilaalle, että seerumin transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvot on tärkeää määrittää ennen tolebrutinibihoidon aloittamista ja tolebrutinibihoidon aikana kerran viikossa ensimmäisten 12 viikon ajan, kerran kuukaudessa kuukausina 4–12 ja 6 kuukauden välein kuukausien 12 ja 24 välisenä aikana.
  - Kerro potilaalle DILI:n merkeistä ja oireista.
  - Kerro potilaalle, että kohonneista maksaentsyymiarvoista on tärkeää ilmoittaa lääkkeen määrääjälle.
  - Kerro potilaalle, että DILI:n merkeistä on tärkeää ilmoittaa lääkkeen määrääjälle.
  - Kehota potilasta ilmoittamaan välittömästi lääkkeen määrääjälle, jos maksan toimintakoe jää väliin.
  - Kehota potilasta välttämään hoidon aikana sellaisten rohdosvalmisteiden ja ravintolisien käyttöä, jotka voivat olla haitallisia maksalle.

## **2. Potilaiden koulutusmateriaalit**

- pakkausseloste
- potilasopas
- potilaskortti

## **2.1. Potilasopas:**

Potilasopas sisältää seuraavat keskeiset elementit:

- Suositus lukea pakkausseloste ja potilasopas ennen hoidon aloittamista.
- Kuvaus DILI:n riskistä.
- Kuvaus DILI:n löydöksistä ja oireista.
- Kuvaus oikeasta toimintatavasta, jos DILI:in liittyviä löydöksiä ja oireita ilmenee.
- Seerumin transaminaasi- ja kokonaisbilirubiinimääritysten tekeminen on tärkeää, ja määritykset on tehtävä ennen tolebrutinibihoidon aloittamista ja tolebrutinibihoidon aikana kerran viikossa ensimmäisten 12 viikon ajan, kerran kuukaudessa kuukausina 4–12 ja 6 kuukauden välein kuukausien 12 ja 24 välisenä aikana.
- Lääkkeen määrääjälle on ilmoitettava välittömästi, jos maksan toimintakoe jää väliin.

## **2.2. Potilaskortti:**

Potilaskortti (toimitetaan jokaisessa pakkauksessa yhdessä pakkausselosteen kanssa) perustuu valmistetietoihin ja sisältää seuraavat keskeiset elementit:

- Muistuta potilasta, että tolebrutinibi voi aiheuttaa vakavia maksavaivoja ja että on erittäin tärkeää varmistaa, että maksan toimintaa seurataan säännöllisesti.
- Oireita voivat olla väsymys, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, kuume, ihottuma tai ihon kutina, ruokahaluttomuus tai mielenkiinnottomuus ruokaa kohtaan, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus.
- Jos maksavaivojen oireita ilmaantuu, on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon tai kysyttävä neuvoa lääkäriltä.
- Lisää korttiin lääkkeen määrääjän yhteystiedot.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cenrifki 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tolebrutinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg tolebrutinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

7 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/2011/001 (7 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/25/2011/002 (28 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/25/2011/003 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cenrifki 60 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVITASKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cenrifki 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tolebrutinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 60 mg tolebrutinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

7 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia

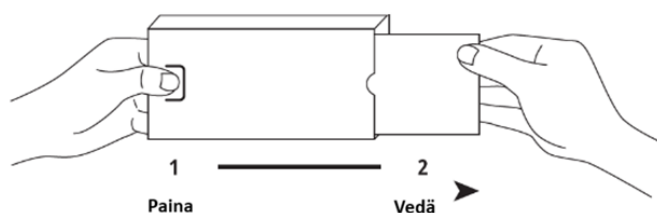
**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Avausohjeet:**

Paina kohdasta 1 ja vedä samanaikaisesti kohdasta 2.



Paina tästä

Vedä läpipainopakkaus ulos

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/2011/001 (7 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/25/2011/002 (28 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/25/2011/003 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cenrifki 60 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Cenrifki 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tolebrutinibi

Suun kautta

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**Viikonpäivät**

Maanantai

Tiistai

Keskiviikko

Torstai

Perjantai

Lauantai

Sunnuntai

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ALUMIINIFOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cenrifki 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tolebrutinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## Potilaskortti

### *Kortin etupuoli*

#### **Potilaskortti – Cenrifki (tolebrutinibi)**

Tämä kortti sisältää tärkeää tietoa tolebrutinibista. **Pidä kortti aina mukanasasi.** Lue pakkausseloste ja potilasopas huolellisesti ennen tämän lääkkeen ottamista.

**Tämä lääke voi aiheuttaa vakavia maksavaivoja.** Lääkärin on varmistettava, että maksasi toimii hyvin. Sinun on käytävä verikokeissa:

- **ennen hoidon aloittamista**
- **7 päivän välein** ensimmäisten 12 viikon ajan
- **kerran kuukaudessa** kuukausina 4–12
- **6 kuukauden välein** kuukausina 12–24.

Pakkausselosteessa on lisätietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

### *Kortin taustapuoli*

#### **Maksavaivojen merkit ja oireet:**

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee oireita, kuten väsymystä, pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, ihottumaa tai ihon kutinaa, ruokahaluttomuutta tai mielenkiinnottomuutta ruokaa kohtaan, virtsan tummuutta tai ihon tai silmien keltaisuutta.

#### **Muut lääkkeet, mukaan lukien ravintolisät:**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, etenkin lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa maksaan (tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja ravintolisäitä). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa.

Lääkkeen määränneen lääkärin nimi: .....

Lääkkeen määränneen lääkärin puhelinnumero: .....

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Cenrifki 60 mg kalvopäällysteiset tabletit tolebrutinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Cenrifki on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cenrifkiä
3. Miten Cenrifkiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cenrifkin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Cenrifki on ja mihin sitä käytetään**

Cenrifki sisältää vaikuttavana aineena tolebrutinibia. Se on proteiinikinaasin estäjä, joka säätelee immuunijärjestelmää.

Cenrifkiä käytetään aikuisilla toissijaisesti etenevän MS-taudin (multippeliskleroosin) hoitoon, kun pahenemisvaiheita ei ole esiintynyt viimeisen kahden vuoden aikana.

MS-tauti vaikuttaa keskushermostoon, erityisesti aivojen ja selkäytimen hermoihin. MS-taudissa immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä) toimii virheellisesti. Se hyökkää hermosoluja ympäröivää suojakerrosta (myeliinituppea) vastaan ja aiheuttaa tulehdusta, mikä estää hermoja toimimasta kunnolla. Toissijaisesti etenevällä MS-taudilla tarkoitetaan taudin vaihetta, joka tapahtuu alkuvaiheen relapsoivan (pahenemisvaiheisen) MS-taudin jälkeen. Sille on ominaista hermoston toiminnan vähittäinen, jatkuva heikentyminen ja toimintakyvyn heikentyminen yhä enemmän.

Vaikka Cenrifki-valmisteen vaikuttavan aineen eli tolebrutinibin vaikutustapaa ei täysin tunneta, tolebrutinibin uskotaan vaikuttavan tiettyihin keskushermoston immuunisoluihin eli B-soluihin ja mikrogliasoluihin. Tämän oletetaan vähentävän immuunijärjestelmän aktivaatiota ja estävän MS-taudin aiheuttamaa tulehdusta, mikä hidastaa sairauden etenemistä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cenrifkiä**

**Älä ota Cenrifkiä**

- jos olet allerginen tolebrutinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on kohtalaisia tai vaikeita maksavaivoja
- jos immuunijärjestelmäsi on vaikeasti heikentynyt (esim. jos sinulla on hankinnainen immuunivajavuus [AIDS], luuytimen sairaus tai vaikeita infektioita, jotka eivät ole hallinnassa).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Cenrifkiä

- jos sinulla on maksasairaus
- jos otat tai aiot ottaa muita maksaan mahdollisesti vaikuttavia lääkkeitä, erityisesti Cenrifki-hoidon ensimmäisten 12 viikon aikana. Lääkärin on ehkä harkittava muita vaihtoehtoja näille lääkkeille.
- jos käytät tai aiot käyttää rohdosvalmisteita tai ravintolisiä. Jotkin näistä saattavat vaikuttaa maksaan, ja niiden käyttöä on vältettävä Cenrifki-hoidon aikana.
- jos sinulla on infektio tai elimistösi ei pysty torjumaan infektioita (ks. kohta 2, Infektiot)
- jos olet menossa rokotukseen (ks. kohta 2, Rokotukset)
- jos sinulla on verenvuotohäiriö, sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai sinulle suunnitellaan leikkausta tai käytät lääkkeitä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 2, Muut lääkevalmisteet ja Cenrifki)
- jos sinulla on ollut sydämen rytmihäiriöitä, erityisesti eteisvärinää
- jos sinulla on tai on ollut ajatuksia itsesi vahingoittamisesta tai itsemurhasta. Sinun (tai sinua hoitavan henkilön) on otettava välittömästi yhteys lääkäriin, jos tällaisia ajatuksia ilmaantuu.
- jos käytät lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa veren Cenrifki-pitoisuuteen (ks. kohta 2, Muut lääkevalmisteet ja Cenrifki).

**Tämä lääke voi aiheuttaa maksan toiminnan häiriöitä, erityisesti ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on oireita, jotka voivat viitata mahdollisiin maksavaivoihin, kuten**

- väsymystä
- pahoinvointia
- oksentelua
- vatsakipua
- kuumetta
- ihottumaa tai ihon kutinaa
- ruokahaluttomuutta tai mielenkiinnottomuutta ruokaa kohtaan
- tummaa virtsaa
- ihon tai silmien keltaisuutta.

**Maksavaivojen riskin pienentämiseksi terveydenhuollon ammattilainen tekee verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi**

- ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön
- tämän lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen
  - 7 päivän välein ensimmäisten 12 viikon ajan
  - kerran kuukaudessa kuukausina 4–12
  - 6 kuukauden välein kuukausien 12 ja 24 välisenä aikana.
  - Tämän jälkeen terveydenhuollon ammattilainen neuvoo, milloin ja miten usein verikokeita on tehtävä jatkossa.

Jos sinun on täytynyt lopettaa Cenrifki-valmisteen käyttö poikkeavien maksakoetulosten vuoksi tai hoitosi on keskeytetty vähintään vuodeksi ja Cenrifki-hoito aloitetaan tämän jälkeen uudelleen, edellä kuvattu verikoeohjelma on aloitettava alusta.

Jos unohdat sovitun verikokeen, ilmoita siitä välittömästi lääkärille ja varaa uusi aika verikokeelle mahdollisimman pian.

### **Infektiot**

- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Cenrifki-valmistetta, jos sinulla on infektio tai elimistösi ei pysty torjumaan infektioita. Cenrifki saattaa altistaa infektioille. Jos sinulla on aktiivinen infektio, et saa aloittaa Cenrifki-valmisteen käyttöä ennen kuin infektio on

- parantunut.
- Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu Cenrifki-hoidon aikana infektion merkkejä tai oireita, kuten yskää, kuumetta, nenän tukkoisuutta, nuhaa, kurkkukipua tai päänsärkyä. Lääkäri arvioi tilasi ja saattaa joutua keskeyttämään hoidon tilapäisesti, jos sinulle ilmaantuu vakava infektio.
  - Immuunijärjestelmää heikentävät lääkkeet (kuten immunosuppressantit) saattavat suurentaa infektioiden riskiä, kun niitä käytetään yhdessä Cenrifki-valmisteen kanssa (ks. kohta 2, Muut lääkevalmisteet ja Cenrifki). Lääkäri kertoo sinulle sopivimman toimintatavan, jos sinun on otettava tällaisia lääkkeitä Cenrifki-hoidon aikana.

### **Rokotukset**

- Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut jonkin rokotteen tai saat rokotteen lähiaikoina.
- Rokotuksia elävillä tai elävillä heikennetyillä rokotteilla on vältettävä Cenrifki-hoidon aikana, sillä niiden samanaikainen käyttö saattaa altistaa infektioille (ks. kohta 2, Muut lääkevalmisteet ja Cenrifki).
- Jos tarvitset elävää rokotetta tai elävää heikennettyä rokotetta, se on annettava vähintään 2 kuukautta ennen Cenrifki-hoidon aloittamista.
- Cenrifki saattaa vaikuttaa ei-elävien rokotteiden tehoon. Lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan kaikki suositellut ei-elävät rokotteet ennen Cenrifki-hoidon aloittamista.

### **Potilasopas**

Lääkäri antaa sinulle potilasoppaan, joka sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen Cenrifki-hoidon aikana. On tärkeää, että luet tämän oppaan.

### **Potilaskortti**

Tähän pakkaukseen sisältyy potilaskortti. Lue kortti huolellisesti, pidä sitä aina mukanas hoidon aikana ja näytä se hoitoosi osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska Cenrifkin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Cenrifki**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee reseptilääkkeitä, ilman reseptiä saatavia lääkkeitä, rohdosvalmisteita ja ravintolisä. Cenrifki voi vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden toimintaan ja myös jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa Cenrifkin toimintaan. Maksavaurion riski saattaa suurentua, jos Cenrifkiä käytetään yhdessä sellaisten lääkkeiden, rohdosvalmisteiden tai ravintolisien kanssa, jotka voivat olla haitallisia maksalle (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).

Ennen kuin käytät tätä lääkettä, kerro lääkärille erityisesti, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt jotakin seuraavista lääkkeistä.

Lääkkeet, jotka voivat suurentaa veren Cenrifki-pitoisuutta ja suurentaa näin haittavaikutusten riskiä.

Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- gemfibrotsiili – kolesterolin alentamiseen käytettävä lääke
- deferasiroksi – raudan liikavarastoitumisen hoitoon käytettävä lääke
- letermoviiri – luuydinsiirron jälkeisten virusinfektioiden ehkäisyyn käytettävä lääke
- selperkatinibi – tiettyjen syöpätyyppien hoitoon käytettävä lääke.

Lääkkeet, jotka voivat pienentää veren Cenrifki-pitoisuutta ja heikentää näin Cenrifki-valmisteen tehoa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- mäkikuisma – masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- rifampisiini, nafsilliini – bakteeritulehdusten hoitoon käytettäviä antibiootteja
- karbamatsepiini, fenytoiini – epilepsian ja hermokivun hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- efavirensi, etraviriini – HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- bosentaani – keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä lääke.

Verta ohentavat lääkkeet, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- varfariini, hepariini, apiksabaani, rivaroksabaani, edoksabaani – verihiyytymiä estäviä lääkkeitä (antikoagulantteja)
- klopidoogreeli, tikagrelori, prasugreeli – verihiutaleiden kokkaroitumista estäviä lääkkeitä (verihiutaleiden estäjiä).

Lääkkeet, jotka voivat suurentaa infektioiden riskiä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- immuunijärjestelmää heikentävät lääkkeet (immunosuppressantit), kuten mykofenolaattimofetiili, syklofosfamidi tai atsatiopriini, sekä tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten reumalääkkeet (tautiprosessiin vaikuttava reumalääkkeet) tai pitkäaikaisesti käytettävät kortikosteroidit (ks. kohta 2, Infektiot)
- elävät tai elävät heikennetyt rokotteet, kuten vesirokkorokote, suun kautta annettava poliorokote tai nenän kautta annettava influenssarokote (ks. kohta 2, Rokotukset).

Lääkkeet, joiden pitoisuudet veressä saattavat suurentua, jos niitä käytetään yhdessä Cenrifki-valmisteen kanssa. Tämä saattaa suurentaa niiden haittavaikutusten riskiä. Varovaisuutta on noudatettava, jos tällaisia lääkkeitä käytetään yhdessä Cenrifki-valmisteen kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- siklosporiini ja takrolimuusi – immuunijärjestelmän reaktioiden vähentämiseen ja elinsiirteiden hyljinnän estämiseen käytettäviä lääkkeitä
- digoksiini – sydämen rytmihäiriöiden tai muiden häiriöiden hoitoon käytettävä lääke.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Cenrifki-valmisteen käytöstä raskauden aikana ihmisillä on vain vähän tietoa. Syntymättömään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida täysin sulkea pois. Tästä syystä Cenrifki-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Ei tiedetä, erittyykö Cenrifki rintamaitoon. Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Näin sinä ja lääkärisi voitte päättää, kannattaako sinun imettää tämän lääkkeen käytön aikana, ottaen huomioon imetyksestä vauvalle koituvat hyödyt ja hoidosta sinulle koituvat hyödyt.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Cenrifkin ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **Cenrifki sisältää laktoosia**

Cenrifki sisältää laktoosia (eräs sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Cenrifkiä otetaan**

Cenrifki-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo MS-taudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Cenrifki on saatavilla tabletteina, jotka otetaan suun kautta. Suositeltu annos on 60 mg suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Lääkäri seuraa maksasi toimintaa ennen Cenrifki-hoitoa ja hoidon aikana. Näiden maksan toimintakokeiden tulosten perusteella hoitosi voidaan keskeyttää tilapäisesti tai lopettaa pysyvästi.

### **Jos otat enemmän Cenrifkiä kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut liikaa Cenrifkiä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

### **Jos unohtat ottaa Cenrifkiä**

Ota annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Cenrifkin oton**

Älä lopeta Cenrifkin ottamista tai muuta annostasi keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat haittavaikutukset**

**Cenrifki voi aiheuttaa maksan toiminnan häiriöitä** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).

Kerro lääkärille, jos sinulla on oireita, kuten väsymystä, pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, ihottumaa tai ihon kutinaa, ruokahaluttomuutta tai mielenkiinnottomuutta ruokaa kohtaan, tummaa virtsaa tai ihon tai silmien keltaisuutta.

**Cenrifki voi lisätä alttiutta infektioille** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä).

Tämä lääke saattaa aiheuttaa keuhkoputkitulehduksen tai keuhkokuumeen. Kerro lääkärille, jos sinulla on tai sinulle kehittyy infektion oireita, kuten yskää, kuumetta, nenän tukkoisuutta tai nuhaa, kurkkukipua tai päänsärkyä.

### **Muut haittavaikutukset**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- koronavirustauti (COVID-19)

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- influenssa
- pienet punaiset tai violetit täplät, jotka aiheutuvat verenvuodosta ihoon (petekiat)
- lisääntynyt mustelma-alttius
- vatsakipu
- runsaat kuukautisvuodot
- mustelmat (ruhjeet).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Cenrifkin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, pahvitaskussa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Cenrifki sisältää

Vaikuttava aine on tolebrutinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg tolebrutinibia. Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, krosopovidoni (tyyppi A), magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli (polyetyleeniglykoli) (400) (ks. kohta 2, Cenrifki sisältää laktoosia).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

60 mg kalvopäällysteinen tabletti: oranssi, pisanranmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, pituudeltaan 12,7 mm, toiselle puolelle kaiverrettu ”60”.

Lääkkeen pakkauskoot ovat seuraavat:

7 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset, joissa on 1 alumiini-alumiiniläpipainopakkaus sinetöitynä pahvitaskuun.

28 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset, joissa on 2 alumiini-alumiiniläpipainopakkausta (joissa kummassakin on 14 tablettia) sinetöitynä pahvitaskuihin.

98 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset, joissa on 7 alumiini-alumiiniläpipainopakkausta (joissa kussakin on 14 tablettia) sinetöityinä pahvitaskuihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250, Gentilly  
Ranska

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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**

#### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>