

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Cenrifki 60 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af tolebrutiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 140 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Appelsínugular, dropalaga töflur, 12,7 mm að lengd, greiptar með „60“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cenrifki er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við seinni síversnun MS-sjúkdóms (SPMS, secondary progressive multiple sclerosis) án kasta síðustu tvö ár (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð MS-sjúkdóms skal hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 60 mg til inntöku einu sinni á sólarhring með máltíð. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Breytingar á skömmtun vegna hækkunar amínótransferasa

Í töflu 1 er að finna samantekt á ráðleggingum um breytingar á skömmtum fyrir sjúklinga sem fáhækkun á transamínösum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Tafla 1: Breytingar á meðferð og eftirlit vegna hækkunar transamínasa

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður	Breytingar á meðferð
• ALAT[†] eða ASAT[†] > 3× og ≤5 × ULN[†] ásamt klínískum einkennum[‡] EÐA samtímis heildargallrauða > 2x ULN • ALAT eða ASAT > 5 × ULN	• Gera skal hlé á meðferð. • Endurtaka skal rannsóknarpróf á 2-3 daga fresti þar til lækkun kemur fram á ALAT eða ASAT og framkvæma vikulegt eftirlit þar til ALAT eða ASAT verða lægri en 1,5 × ULN. • Rannsaka skal mögulegar orsakir.
	Ef önnur orsök en lifrarskaði af völdum lyfja kemur í ljós má íhuga að hefja aftur meðferð þegar ALAT eða ASAT lækka niður fyrir 1,5 × ULN. Ef ALAT eða ASAT verða hærri en 3 × ULN eftir að meðferð hefur verið hafin aftur skal hætta meðferðinni alfarið.
	Ef engin önnur orsök en lifrarskaði af völdum lyfja liggur fyrir: • Hætta skal meðferðinni alfarið ef eitthvað af eftirfarandi átti við í upphafi: ○ ALAT eða ASAT hærri en 8 × ULN ○ ALAT eða ASAT hærri en 5 × ULN lengur en 2 vikur ○ ALAT eða ASAT hærri en 3 × ULN og heildargallrauði hærri en 2 × ULN • Ef ofangreindum viðmiðum er ekki náð skal halda meðferð áfram eins og við á klínískt.

[†] ALAT = alanín amínótransferasi; ASAT = aspartat amínótransferasi; ULN = eðlileg efri mörk

[‡] Þreyta, ógleði, uppköst, verkir eða eymsli í kvið, hiti, útbrot, lystarleysi, gula og/eða rauðkyrningafjöld

Skammtur sem gleymist

Ef gleymist að taka skammt á tilteknum tíma dagsins á að taka hann eins fljótt og hægt er sama dag. Ekki á að tvöfalda skammt næsta dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Byggt á lýsandi tölfraði fyrir mælda lyfjahvarfabéttni er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) en gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum. Ekki má nota tolebrutinib hjá sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) til verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum með upphafsgildi ALAT eða ASAT í sermi hærri en 1,5 × ULN, upphafsgildi alkalísks fosfatasa hærri en 2 × ULN (nema ástæðan sé stöðugur langvinnur lifrarkvilli) eða upphafsgildi heildargallrauða hærri en 1,5 × ULN (nema ástæðan sé Gilbert-heilkenni eða kvilli sem ekki tengist lifur) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta og meðalskerta nýrnastarfsemi. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og því skal eingöngu meðhöndla sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) með tolebrutinibi ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna um eitruverkanir. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem gangast undir skilun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cenrifki hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Lyfið er ætlað til inntöku. Cenrifki þarf að taka með máltíð, helst á sama tíma á hverjum degi. Kyngja skal töflunum í heilu lagi með vatni (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með upphafsgildi ALAT eða ASAT í sermi hærri en $1,5 \times \text{ULN}$, upphafsgildi alkalísks fosfataa hærri en $2 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé stöðugur langvinnur lifrarkvilli) eða upphafsgildi heildargallrauða hærri en $1,5 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé Gilbert-heilkenni eða kvilli sem ekki tengist lifur) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með verulegan ónæmisbrest (t.d. alnæmi, sjúkdóm í beinmerg eða svæsnar, virkar sýkingar sem ekki hefur tekist að meðhöndla) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrarskaði af völdum lyfja

Tilkynnt var um klínískt marktækan lifrarskaða af völdum lyfja, þ.m.t. bráða lifrabilun sem krafðist ígræðslu og/eða olli dauða, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Bruton-týrósinínasahemlum í klínískum rannsóknum, þ.m.t. tolebrutinibi (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem þegar eru með lifrarsjúkdóm og sjúklingar sem taka önnur lyf sem valda eiturvekunum á lifur, jurtalyf eða fæðubótarefni kunna að vera í aukinni hættu á að fá lifrarskaða af völdum lyfja við töku tolebrutinibs. Gæta skal varúðar við notkun tolebrutinibs samhliða öðrum lyfjum sem valda eiturvekunum á lifur og íhuga notkun annarra lyfja ef hægt er, einkum meðan á fyrstu 12 vikum lyfjagjafar stendur. Forðast ber notkun jurtalyfja og fæðubótarefna sem geta valdið eiturvekunum á lifur meðan á meðferð stendur með tolebrutinibi. Ekki má nota tolebrutinib hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Öryggisráðstafanir til að draga úr hættu á verulegum lifrarskaða

Ekki skal hefja meðferð með tolebrutinibi hjá sjúklingum sem þegar eru með bráðan eða langvinnan lifrarsjúkdóm eða hjá sjúklingum með upphafsgildi ALAT eða ASAT í sermi hærri en $1,5 \times \text{ULN}$, upphafsgildi alkalísks fosfataa hærri en $2 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé stöðugur langvinnur lifrarkvilli) eða upphafsgildi heildargallrauða hærri en $1,5 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé Gilbert-heilkenni eða kvilli sem ekki tengist lifur).

Til að draga úr hættu á verulegum eða óafturkræfum lifrarskaða af völdum lyfja skal framkvæma blóðrannsókn með tilliti til ALAT, ASAT, alkalísks fosfataa og gallrauða áður en meðferðin er hafin og síðan vikulega fyrstu 12 vikurnar og mánaðarlega frá mánuði 4 til 12 eftir að meðferð var hafin. Frá mánuði 12 til 24 skal viðhafa eftirlit á 6 mánaða fresti. Eftir það má framkvæma reglulegt eftirlit eftir þörfum. Hefja skal vikulegt eftirlit á ný eftir að hlé hefur verið gert á meðferð vegna hækkunar transamínasa eða ef hlé á meðferð hefur staðið í eitt ár eða lengur. Hafa skal eftirlit með transamínösum og gallrauða í sermi meðan á meðferð stendur, einkum hjá sjúklingum sem fá einkenni sem gefa til kynna starfstruflun í lifur svo sem þreytu, ógleði, uppköst, verk eða eymsli hægra megin í efri hluta kviðar, hita, útbrot, lystarleysi eða gulu og/eða rauðkyrningafjöld. Íhuga skal frekara eftirlit þegar Cenrifki er gefið með öðrum lyfjum sem geta valdið eiturvekunum á lifur. Ef grunur leikur á lifrarskaða af völdum lyfja vegna tolebrutinibs skal hætta meðferðinni. Ef litlar líkur eru á lifrarskaða af völdum tolebrutinibs þar sem önnur möguleg orsök hefur komið

fram má íhuga að hefja meðferð aftur þegar ALAT eða ASAT lækkar niður fyrir $1,5 \times \text{ULN}$. Gera skal hlé á meðferð eða hætta henni alfarið ef ekki verður vart við aðrar orsakir lifrarskaða af völdum lyfja (sjá kafla 4.2).

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að kynna sér fræðsluefni um hvernig bregðast megi við hættu á lifrarskaða af völdum lyfja, þ.m.t. hvað varðar eftirlit með lifrarstarfsemi. Læknar sem ávísa lyfinu þurfa að láta alla sjúklinga/umönnunaraðila fá leiðbeiningar fyrir sjúklinga og fræða viðkomandi um mikilvægi þess að fylgja áætlun um eftirlit með rannsóknargildum, teikn og einkennum lifrarskaða af völdum lyfja og um hvað beri að gera ef vart verður við teikn lifrarskaða af völdum lyfja. Læknar sem ávísa lyfinu þurfa einnig að upplýsa sjúklinga um að sjúklingakort fylgi pakkningunni og að sjúklingar eigi ávallt að hafa kortið á sér meðan á meðferð stendur svo sýna megi það öðrum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra.

Sýkingar

Tolebrutinib getur gert það að verkum að sjúklingar verði næmari fyrir sýkingum. Sjúklingar með virkar bráðar eða langvinnar sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar, mega ekki hefja meðferð fyrr en sýking gengur til baka. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar, meta tafarlaust og meðhöndla á viðeigandi hátt. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að gera hlé á meðferð með tolebrutinibi og endurmeta skal ávinning og áhættu áður en meðferð er hafin á ný. Tolebrutinib má ekki gefa sjúklingum með verulegan ónæmisbrest, sjúkdóm í beinmerg eða svæsnar, virkar sýkingar sem ekki hefur tekist að meðhöndla (sjá kafla 4.3).

Notkun samhliða ónæmisbælandi lyfjum

Öryggi notkunar ónæmisbælandi lyfja samhliða tolebrutinibi hefur ekki verið rannsakað. Hins vegar varð vart við aukna tíðni sýkinga þegar tolebrutinib var notað samhliða ónæmisbælandi lyfjum, m.a. barksterum. Gæta skal varúðar þegar önnur ónæmisbælandi lyf eru notuð samhliða tolebrutinibi. Gögn eru ófullnægjandi varðandi það hvort samhliða notkun stera til að meðhöndla einkennum kasta tengdist aukinni hættu á sýkingum (sjá kafla 4.5).

Ónæmisáðgerðir

Öryggi bólusetninga með veikluðum lifandi eða lifandi bóluefnum eftir meðferð með tolebrutinibi hefur ekki verið rannsakað. Hins vegar getur notkun veiklaðra lifandi eða lifandi bóluefna haft í för með sér hættu á sýkingum og ber því að forðast. Ef nauðsynlegt er að nota veikluð lifandi eða lifandi bóluefni skal gefa þau a.m.k. tveimur mánuðum áður en meðferð með tolebrutinibi er hafin. Vegna verkunarháttar tolebrutinibs sem hefur áhrif á virkni B-frumna getur verið að það trufla svörum gagnvart deyddum bóluefnum. Ef hægt er skal ljúka öllum bólusetningum með deyddum bóluefnum sem samræmast viðkomandi aldri samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningu áður en meðferð er hafin með tolebrutinibi (sjá kafla 4.5).

Blæðingar

Tilkynnt var um blæðingar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tolebrutinibi (sjá kafla 4.8). Þau tilvik blæðinga sem oftast var tilkynnt um voru einkennum í slímu og húð, m.a. depilblæðingar, mar, aukin tilhneiging til að fá marbletti og miklar tíðablæðingar. Flest tilfelli voru væg. Engin tilvik blæðinga tengdust blóðflagnafæð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna blæðingar, m.a. depilblæðinga, marbletta og óvenjulegrar blæðingar. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með blæðingarraskanir, þekkta truflun á starfsemi blóðflagna, blóðflagnafjölda innan við 150.000/míkrólítra eða þegar tolebrutinib er notað samhliða segavarnarlyfjum, blóðflöguhemjandi lyfjum eða öðrum lyfjum sem geta aukið hættu á blæðingu (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að forðast samtímis gjöf skal hafa tíðara eftirlit með teiknum og einkennum um blæðingu. Þegar skurðaðgerð er fyrirhuguð skal meta ávinning og áhættu af því að gera hlé á meðferð með tolebrutinibi í 3 til 7 daga bæði fyrir og eftir aðgerð, byggt á eðli skurðaðgerðar og hættu á blæðingu. Gera skal hlé á eða hætta meðferð með tolebrutinibi og veita viðeigandi einkennamiðaða meðferð í samræmi við alvarleika blæðingar.

Illkynja sjúkdómar

Hættan á illkynja sjúkdómum virðist ekki aukin með tolebrutinibi byggt á klínískri reynslu. Hins vegar hefur verið tilkynnt um önnur frumkomin illkynja mein hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið meðferð með BTK-hemlum, þar sem algengasta tegundin var húðkrabbamein önnur en sortuæxli.

Gáttatif/gáttaflökt

Tilkynnt var gáttatif/gáttaflökt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tolebrutinibi. Hættan getur verið aukin hjá sjúklingum með sögu um taktruflanir, einkum gáttatif/gáttaflökt, og með áhættuþætti tengda gáttatífi (svo sem hjartabilun eða háþrýsting). Fylgjast skal með teiknum og einkennum gáttatífs/gáttaflökts, þ.m.t. hjartsláttarónotum, sundli, mæði eða óþægindum fyrir brjósti og meðhöndla eftir því sem við á.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Orsakasamband milli meðferðar með tolebrutinibi og aukinnar hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hefur ekki verið staðfest en hins vegar var tilkynnt um tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar hjá sjúklingum sem fengu tolebrutinib. Ráðleggja skal sjúklingum og umönnunaraðilum að vera vakandi fyrir óvenjulegum breytingum á skapi eða hegðun, eða ef sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshögðun eða hugsanir um sjálfsskaða koma fram og tilkynna skal slíkt tafarlaust til heilbrigðisstarfsmanns.

Milliverkanir við meðalöfluga eða öfluga CYP2C8-hemla

Gert er ráð fyrir að notkun lyfja sem hamla virkni CYP2C8 valdi hækkun á gildum tolebrutinibs og lækkun á gildum virka umbrotsefnisins M2. Til varúðar skal forðast að nota meðalöfluga eða öfluga CYP2C8-hemla samhliða tolebrutinibi (sjá kafla 4.5).

Milliverkanir við meðalöfluga eða öfluga CYP3A/2C8-virkja

Forðast skal notkun tolebrutinibs samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A/2C8-virkjum. Ef nota þarf meðalöflugan eða öflugan CYP3A/2C8-virki í skemmri tíma (<2 vikur) má halda meðferðinni með tolebrutinibi áfram. Dregið getur úr áhrifum tolebrutinibs á þessum tíma (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni með þekkta verkun

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tolebrutinib umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP2C8 og að minna marki fyrir tilstilli CYP3A4. Virka umbrotsefnið M2 er myndað úr tolebrutinibi, eingöngu fyrir tilstilli CYP2C8, og umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A4/5 og að minna marki fyrir tilstilli CYP2D6.

Öflugir og meðalöflugir CYP2C8-hemlar

Þegar öflugur CYP2C8-hemill (600 mg af gemfibrozili tvisvar á dag) var gefinn samhliða jók það AUC 8,4-falt og $C_{\max}$ 5,4-falt fyrir tolebrutinib en AUC minnkaði 25-falt og $C_{\max}$ 50-falt fyrir M2, samanborið við staka gjöf tolebrutinibs eftir neyslu fæðu. Klínískt vægi þessarar milliverkunar er ekki ljóst. Til varúðar skal forðast notkun öflugra CYP2C8-hemla (t.d. gemfibrozil) eða meðalöflugra CYP2C8-hemla (t.d. deferasirox, letermovir, selpercatinib) samhliða tolebrutinibi (sjá kafla 4.4). Ef

vitað er að sjúklingur er slakur umbrjótur CYP2C8 skal sýna aðgát vegna mögulegra breytinga á útsetningu fyrir tolebrutiníbi og M2.

Öflugir eða meðalöflugir CYP3A/2C8-virkjar

Þegar öflugur CYP3A/2C8-virkir (600 mg af rifampícín einu sinni á dag) var gefinn samhliða dró það 6,2-falt úr bæði AUC og $C_{\max}$ fyrir tolebrutiníbi en AUC minnkaði 2,4-falt og $C_{\max}$ 1,9-falt fyrir M2, hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðalöflugi CYP2C8-virkirinn efavirenz kann einnig að draga úr útsetningu fyrir tolebrutiníbi og M2-umbrotsefninu. Forðast skal gjöf tolebrutiníbs samhliða öflugum CYP3A/2C8-virkjum (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rifampícín, jóhannesarjurt) eða meðalöflugum CYP3A/2C8-virkjum (t.d. bosentan, efavirenz, etravirín, nafcillín). Ef nota þarf meðalöflugan eða öflugan CYP3A/2C8-virkja í skemmri tíma (<2 vikur) má halda meðferðinni með tolebrutiníbi áfram (sjá kafla 4.4).

Ónæmisbælandi lyf

Gæta skal varúðar þegar önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. barksterar til langtímanotkunar, sjúkdómstemprandi gigtarlyf sem eru ýmist lífefnalyf eða ekki, mycophenolat mofetil, cyclophosphamid, azathioprin) eru notuð samhliða tolebrutiníbi (sjá kafla 4.4).

Ónæmisaðgerðir

Öryggi ónæmisaðgerða með lifandi veikluðum eða lifandi bóluefnum (t.d. bóluefni gegn hlaupabóluristilveiru, mænusóttarbóluefni til inntöku eða influensubóluefni til notkunar í nef) eftir meðferð með tolebrutiníbi hefur ekki verið rannsakað og þær ber að forðast vegna hugsanlegrar hættu á sýkingum. Dregið getur úr verkun deyddra bóluefna meðan á meðferð stendur með tolebrutiníbi (sjá kafla 4.4).

Blóðflöguhemjandi lyf eða segavarnarlyf

Gæta skal varúðar þegar tolebrutiníbi er notað samhliða segavarnarlyfjum (t.d. warfarín, heparín, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) eða blóðflöguhemjandi lyfjum (t.d. clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) vegna hættu á blæðingartilvikum. Ef ekki er hægt að forðast samtímis gjöf skal hafa tíðara eftirlit með teiknum og einkennum um blæðingu (sjá kafla 4.4).

Hvarfefni flutningspróteina

Komið hefur í ljós að tolebrutiníbi getur hamlað flutningspróteinunum P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 og MATE1 *in vitro*. Möguleg hætta er á lyfjamilliverkunum og því skal gæta varúðar þegar tolebrutiníbi er gefið samhliða viðkvæmum hvarfefnum P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eða MATE1 með þröngt meðferðarbil (t.d. digoxin, cyclosporin, tacrolimus).

Öflugir CYP3A-hemlar

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum tolebrutiníbs þegar það var gefið samhliða öflugum CYP3A-hemli (200 mg af itraconazóli einu sinni á dag). Gjöf 60 mg af tolebrutiníbi eftir neyslu fæðu samhliða itraconazóli (200 mg til inntöku × 4 dagar) jók bæði AUC og $C_{\max}$ fyrir tolebrutiníbi 1,88-falt og AUC og $C_{\max}$ fyrir M2 1,78-falt. Ekki þarf að aðlaga skammta tolebrutiníbs við gjöf samhliða CYP3A-hemlum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tolebrutiníbs hjá þunguðum konum. Tolebrutiníbi og/eða umbrotsefni þess fara yfir fylgju hjá kanínum. Dýrarannsóknir með tolebrutiníbi benda ekki til

eiturverkana á æxlun. Hins vegar liggja ekki fyrir nægar upplýsingar um fósturvísis-/fósturþroska með tilliti til M2-umbrotsefnisins og því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir ófætt barn (sjá kafla 5.3). Hvorki er mælt með notkun Cenrifki á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað tolebrutinibs eða umbrotsefna í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð.

Frjósemi

Áhrif Cenrifki á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Dýrarannsóknir með tolebrutinibi og M2-umbrotsefninu sýndu engin skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cenrifki hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru COVID-19 (25,5%) og sýkingar í efri hluta öndunarvegna (16,9%) (sjá kafla 4.4). Algengasta alvarlega aukaverkunin var lungnabólga af völdum COVID-19 (1,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um með tolebrutinibi í klínískum rannsóknum koma fram hér á eftir í töflu 2. Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt MedDRA líffæra- og tíðniflokkum. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	COVID-19 ¹ Sýkingar í efri hluta öndunarfæra ¹	Inflúensa Sýkingar í neðri hluta öndunarfæra og lungum ¹
Æðar		Aukin tilhneiging til að fá marbletti ² Depilblæðingar Mar
Meltingarfæri		Kviðverkir ¹
Æxlunarfæri og brjóst		Miklar tíðablæðingar ²
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun alanín-aminótransferasa (ALAT) ³

¹Felur í sér fleiri en eitt kjörheiti.

² Samantekt á gögnum úr klínísku rannsóknunum EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II)

³ ALAT hærra en 3-falt ULN.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Liffrarskaði af völdum lyfja

Í lykilrannsókn EFC16645 (HERCULES) kom fram hækkun ALAT sem var meiri en $3 \times$ eðlileg efri mörk (ULN) hjá 4,0% sjúklinga sem fengu tolebrutinib og hjá 1,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Af sjúklingunum 754 sem fengu tolebrutinib sýndu 0,5% meiri hækkun ALAT en $20 \times$ ULN og 0,3% sýndu meiri hækkun ALAT en $3 \times$ ULN með meiri samtímis hækkun gallrauða en $2 \times$ ULN, í öllum tilfellum án annarra orsaka fyrir liffrarskaða af völdum lyfja og innan þriggja mánaða eftir að meðferð var hafin með tolebrutinibi. Hjá meirihluta sjúklinga gengu gildi lifrarensíma sjálfkrafa til baka án afleiðinga eftir að notkun tolebrutinibs var hætt alfarið. Einn sjúklingur fékk lifrabílu sem krafðist lifrarigræðslu og dó í kjölfarið af völdum fylgikvilla eftir ígræðslu (sjá kafla 4.4).

Sýkingar

Í lykilrannsókn EFC16645 (HERCULES) fengu 54,4% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með tolebrutinibi sýkingar og 5,2% tilkynntu um svæsnar (af stigi 3 eða meira) sýkingar samanborið við þá sem fengu lyfleysu (2,9%). Algengasta aukaverkunin í formi sýkingar var COVID-19 (25,5%) og sýking í efri hluta öndunarfæra (16,9%). Hjá meirihluta sjúklinga gengu einkenni til baka án þess að hætta þyrfti notkun tolebrutinibs alfarið. Hins vegar átti eitt banvænt tilvik lungnabólgu (af völdum baktería) sér stað hjá fötluðum sjúklingi sem fékk seint umönnun og fékk meðferð með 60 mg af tolebrutinibi í 1,8 ár (sjá kafla 4.4).

Depilblæðingar, aukin tilhneiging til að fá marbletti, miklar tíðablæðingar og mar

Í lykilrannsókn EFC16645 (HERCULES) fengu 2,7% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með tolebrutinibi depilblæðingar samanborið við 0,3% af þeim sem fengu lyfleysu og 3,9% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með tolebrutinibi fengu mar samanborið við 1,1% af þeim sem fengu lyfleysu. Í klínísku rannsóknunum EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II) sýndu 1,5% sjúklinga sem fengu meðferð með tolebrutinibi aukna tilhneingingu til að fá marbletti, samanborið við 0% þeirra sem fengu lyfleysu og 0,3% þeirra sem fengu teriflunomid, og 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með tolebrutinibi fengu miklar tíðablæðingar, samanborið við 0,3% þeirra sem fengu lyfleysu og 1% þeirra sem fengu teriflunomid. Hjá 1% sjúklinga með miklar tíðablæðingar kom einnig fram vægt eða í meðallagi mikið blóðleysi. Depilblæðingar, mar, miklar tíðablæðingar og marblettir tengdust ekki blóðflagnafæð í klínískum rannsóknum. Flest tilfelli voru væg. Sjúklingar sem tóku segavarnarlyf eða blóðflöguhemjandi lyf, með sögu um verulega blæðingu á síðustu sex mánuðum fyrir skimun, blæðingarraskanir, þekkta truflun á starfsemi blóðflagna, blóðflagnafjölda innan við 150.000/mikrólítira eða sem höfðu gengist undir stóra skurðaðgerð á síðustu fjórum vikum fyrir skimun fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Skammtur Cenrifki sem nam 240 mg á dag í allt að 14 daga þoldist vel hjá fullorðnum einstaklingum. Teikn og einkenni ofskömmunar tolebrutinibs hafa ekki verið staðfest og engin sértæk meðferð er til við ofskömmun. Fylgjast skal náið með sjúklingum ef ofskömmun á sér stað og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA62.

Verkunarháttur

Tolebrutinib er fyrst og fremst Bruton-týrósinkínasahemill (BTK). Þótt nákvæmur verkunarháttur meðferðarvirkni tolebrutinibs við MS-sjúkdómi sé ekki fyllilega ljós liggja fyrir gögn sem gefa til kynna að það hamli virkjun B-frumna, stórátfrumna og örtróðsfrumna útlægt og í miðtaugakerfi.

Lyfhrif

Miðgildi setningar BTK í hnattkjarna frumum í blóði við jafnvægi hélst hærra en 90% á 24 klst. tímabili hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 60 mg/dag af tolebrutinibi með máltíð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif tolebrutinibs og virka umbrotsefnisins M2 á QTc-bil voru metin með líkani af QTc-bili eftir þéttni samkvæmt gögnum sem fengin voru í 1. stigs rannsókn með hágæða hjartalínuriti. Engin áhrif komu fram á QTc-bil eða aðrar breytur varðandi hjartalínurit við staka skammta sem námu allt að 300 mg af tolebrutinibi.

Verkun og öryggi

Verkun tolebrutinibs við seinni síversnun MS-sjúkdóms var metin hjá fullorðnum í einni rannsókn sem var slembuð, tvíblind, tvíarma, fjölsetra og tilvikastýrð lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum, þar sem meðferð stóð mislengi yfir eða u.þ.b. 24 til 48 mánuði, rannsókn EFC16645 (HERCULES).

Alls var 1.131 sjúklingi slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá ýmist 60 mg af tolebrutinibi daglega ($n = 754$) eða samsvarandi lyfleysu daglega ($n = 377$). Allir sjúklingar (18 til 60 ára) höfðu áður fengið greiningu á MS-sjúkdómi í köstum (RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis), voru greindir með seinni síversnun MS-sjúkdóms, voru með skráða framvindu fötlunar á síðustu 12 mánuðum fyrir skimun, voru með skor sem nam 3 til 6,5 á EDSS-mælikvarðanum (Expanded Disability Status Scale) í upphafi og voru án klínískrar endurkomu í a.m.k. 24 mánuði. Enginn var útilokaður frá rannsókn byggt á segulómun í upphafi. Sjúklingar með ALAT, ASAT og heildargallrauða hærri en $1,5 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé Gilbert-heilkenni eða kvilli sem ekki tengist lifur) eða ALP hærri en $2 \times \text{ULN}$ fengu ekki að taka þátt. Taugafræðilegt mat var framkvæmt á 12 vikna fresti og þegar grunur var á endurkomu. Segulómanir voru framkvæmdar á heila í upphafi, í mánuðum 6, 12, 18, 24 og 36 og síðan árlega til loka rannsóknarinnar.

Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar í upphafi voru jafnir milli þessara tveggja meðferðarhópa. Í upphafi var meðalaldur sjúklinga 48,9 ár og 61,5% voru kvenkyns. Miðgildi tíma frá því að einkenni MS-sjúkdóms í köstum kom fram var 16,2 ár og meðalskor á EDSS-mælikvarðanum var 5,5. Í upphafi voru 12,7% sjúklinga með eina eða fleiri T1-meinsemdir sem hlóðu upp gadólíníum.

Aðalendapunkturinn var tími fram að staðfestri framvindu fötlunar í sex mánuði. Framvinda fötlunar var skilgreind sem aukning sem nam 1,0 stigi eða meira frá upphafi á EDSS-skori þegar EDSS-skori í upphafi var 5,0 eða lægra, eða 0,5 stigum eða meira þegar EDSS-skori í upphafi var hærri en 5,0. Framvinda fötlunar taldist staðfest þegar hækkun EDSS-skors kom fram við reglulega komu a.m.k. sex mánuðum eftir að taugafræðileg versnun var fyrst skráð án endurkomu síðustu 90 daga samkvæmt EDSS-mati bæði með tilliti til upphafs og staðfestingar á einkennum. Frekari mælikvarðar á niðurstöður voru m.a. nýjar eða stækkaðar T2-segulskærar meinsemdir, seinkun á framvindu fötlunar staðfest eftir þrjá mánuði, framför með tilliti til staðfestrar fötlunar í sex mánuði og 20% aukning á

T25-FW-prófi (timed 25-foot walk test) og á 9-HPT-prófi (9 hole peg test) sem voru staðfestar í a.m.k. þrjá mánuði.

Byggt á greiningu á tíma fram að atviki dró marktækt úr staðfestri framvindu fötlunar í sex mánuði sem nam 31% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tolebrutiníbi samanborið við lyfleysu (sjá mynd 1). Tolebrutiníbi dró einnig verulega úr hættu á staðfestri framvindu fötlunar í þrjá mánuði, sem nam 24%. Greiningar með segulómun sýndu marktæka 38% lækkun á leiðréttum meðalfjölda nýrra og/eða stækkaðra T2-segulskaera meinsemda á ári hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tolebrutiníbi samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Á heildina litið töldust niðurstöður aukaendapunktans „tími fram að viðvarandi 20% aukningu á 9-HPT“ ekki tölfræðilega marktækar og „tími fram að viðvarandi 20% aukningu á T25-FW í a.m.k. þrjá mánuði“ og „framför með tilliti til staðfestrar fötlunar í sex mánuði“ töldust ekki formlega tölfræðilega marktækar samkvæmt fyrir fram skilgreindri stigskiptri prófunarröð.

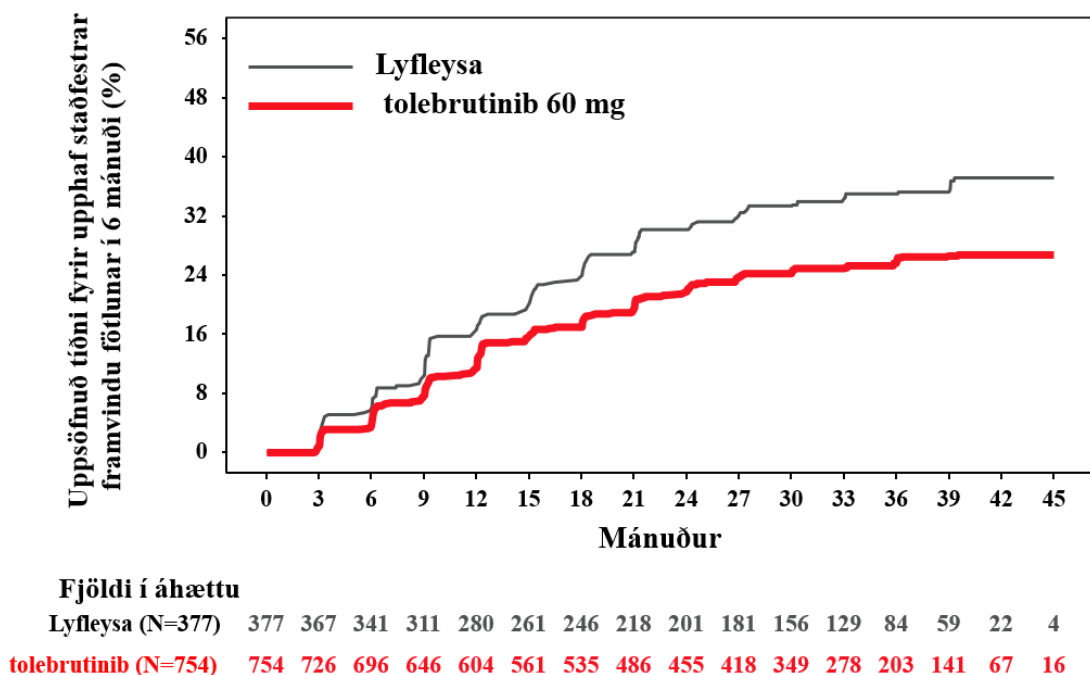
Nánari niðurstöður varðandi verkun koma fram í töflu 3 og Kaplan-Meier ferlar fyrir staðfesta framvindu fötlunar í sex mánuði koma fram á mynd 1.

Tafla 3 - Klínískir endapunktur og endapunktur varðandi segulómun hjá fullorðnum sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms í rannsókn EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg á dag N = 754	Lyfleysa N = 377
Klínískar niðurstöður		
Staðfest framvinda fötlunar í sex mánuði, hlutfall sjúklinga	22,6%	30,7%
Hættuhlutfall (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
Staðfest framvinda fötlunar í þrjá mánuði, hlutfall sjúklinga	27,6%	34,2%
Hættuhlutfall (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Viðvarandi 20% aukning á 9-HPT í a.m.k. þrjá mánuði, hlutfall sjúklinga	19,0%	19,6%
Hættuhlutfall (95% CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Viðvarandi 20% aukning á T25-FW í a.m.k. þrjá mánuði, hlutfall sjúklinga	41,1%	49,6%
Hættuhlutfall (95% CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
Staðfest framför fötlunar í sex mánuði, hlutfall sjúklinga	8,6%	4,5%
Hættuhlutfall (95% CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
Endapunktur segulómunar		
Nýjar og/eða stækkaðar T2-segulskærar meinsemdir á ári	1,8	2,9
Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	0,62 0,43; 0,90)*	

*Aðlagð með tilliti til margfeldni, tölfræðilega marktækt

Mynd 1: Rannsókn EFC16645 (HERCULES) - Kaplan-Meier-graf sem sýnir uppsafnað nýgengihlutfall fyrir upphaf staðfestar framvindu fötlunar í sex mánuði - Þýði samkvæmt meðferðaráætlun



Tolebrutinib sýndi heildarávinning hvað varðar tíma fram að upphafi staðfestar framvindu fötlunar í sex mánuði hjá sjúklingum með eða án T1-meinsemda sem hlóðu upp gadólíníum í upphafi, þrátt fyrir tölulegan mun á vægi meðferðaráhrifa. Áhrif meðferðar með tolebrutinibi á tíma fram að upphafi staðfestar framvindu fötlunar í sex mánuði hjá undirhópi sjúklinga með T1-meinsemdir sem hlóðu upp gadólíníum í upphafi (þ.e. virka seinni síversnun MS-sjúkdóms) (N = 142) (minnkun áhættu 65%, HR 0,35 [95% CI 0,18; 0,66]) voru tölulega meiri en hjá undirhópi sjúklinga án T1-meinsemda sem hlóðu upp gadólíníum í upphafi (þ.e. óvirka seinni síversnun MS-sjúkdóms) (N = 989) (minnkun áhættu 22%, HR 0,78 [95% CI 0,60; 1,01]).

Rannsóknirnar EFC16033 (GEMINI I) og EFC16034 (GEMINI II) voru slembarðar, tvíblindar, tvílyfleysurannsóknir með virkum samanburði við teriflunomid hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum. U.þ.b. 99% sjúklinganna sem tóku þátt voru greindir með MS-sjúkdóm í köstum og u.þ.b. 1% með seinni síversnun MS-sjúkdóms. Rannsóknirnar tvær náðu ekki þeim megingilgangi að sýna fram á marktæka framför hvað varðar árlega kastatíðni (ARR) samanborið við teriflunomid. Fyrir fram skilgreind greining á gögnum úr báðum rannsóknum sýndi 29% minnkun hlutfallslegrar áhættu á staðfestri versnun fötlunar (CDW, Confirmed Disability Worsening) á sex mánaða tímabili fyrir tolebrutinib samanborið við teriflunomid (hættuhlutfall 0,71 [95% CI 0,53; 0,95]) og í 77,9% tilfella staðfestar versnunar fötlunar á sex mánaða tímabili var sýnt fram á versnun sjúkdóms óháð því hvort um köst var að ræða (PIRA, progression independent of relapse activity), skilgreint sem vöntun á staðfestum köstum á minna en 90 dögum fyrir eða eftir að versnun fötlunar hófst.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tolebrutinibi hjá öllum undirhópum barna við MS-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tolebrutinibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með MS-sjúkdóm. Meðal hámarkspéttni tolebrutinibs í plasma (C_{max}) og gildi AUC hækkuðu meira í hlutfalli

við skammta á bilinu 5 til 60 mg en voru nær hlutfallsleg fyrir skammta á bilinu 60 til 300 mg. Við ráðlagðan skammt sem nam 60 mg á dag með máltíð voru meðalþéttni tolebrutinibs við jafnvægi (% frávíksstuðull [CV]) 29,6 (60%) ng•klst./ml og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) 9,94 (62%) ng/ml en meðalþéttni M2-umbrotsefnisins var 84,6 (62%) ng•klst./ml og hámarksþéttni í plasma 27,5 (59%) ng/ml. M2-umbrotsefnið veldur útsetningu sem er 2,4- til 6,5-falt meiri en fyrir móðurefninu og sýnir svipaða samgilda bindigetu í nanómólstyrk við BTK og tolebrutinib.

Frásög

Nýting tolebrutinibs eftir inntöku staks 60 mg skammts með máltíð var 10,3% sem var tvöföld aukning samanborið við notkun á fastandi maga. Gjöf staks 60 mg skammts til inntöku eftir neyslu fæðu olli 1,77-faldri aukningu á útsetningu fyrir tolebrutinibi en engri aukningu á útsetningu fyrir M2-umbrotsefninu. Miðgildi tíma þar til C_{max} var náð fyrir tolebrutinib og M2 var u.þ.b. 1,3 klst. hjá öllu rannsóknarþýði.

Dreifing

Dreifingarrúmmál tolebrutinibs við jafnvægi var u.þ.b. 255 l. Óbundinn hluti *in vitro* var á bilinu 11,1 til 12,5% fyrir tolebrutinib og 8,65 til 38% fyrir M2. Hjá heilbrigðum einstaklingum koma tolebrutinib og M2-umbrotsefnið fram í heila- og mænuvökva og meðalhlutfall í heila- og mænuvökva við plasma er allt að 1,16 og 0,45, talið í sömu röð.

Umbrot

Tolebrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2C8 og að minna marki fyrir tilstilli CYP3A4. M2-umbrotsefnið er myndað úr tolebrutinibi, eingöngu fyrir tilstilli CYP2C8 og umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A4/5 og að minna marki fyrir tilstilli CYP2D6. M2 veldur útsetningu sem er 2,4- til 6,5-falt meiri í blóðrás en fyrir móðurefninu og sýnir svipaða samgilda bindigetu í nanómólstyrk við BTK og tolebrutinib.

Brotthvarf

Eftir staka skammta allt að 300 mg og endurtekna skammta allt að 240 mg var lokahelmingunartími svipaður fyrir tolebrutinib og M2 (4,4 til 7,8 klst.) en ekki mismunandi eftir gjöf stakra og endurtekna skammta einu sinni á dag og engin mælanleg uppsöfnun kom fram eftir endurtekna gjöf.

Útskilnaður

Eftir stakan 60 mg geislamerktan skammt af tolebrutinibi hjá heilbrigðum einstaklingum komu meira en 90% skammtsins fram innan 216 klst. ásamt meirihluta (85%) geislunar innan 72 klst. Sjötíu og átta prósent af skammtinum komu fram í hægðum og 14% af skammtinum komu fram í þvagi. Óbreytt tolebrutinib var 3,8% af geislamerktum skammti sem skilinn var út í hægðum en ekki til staðar í þvagi.

Einkenni sérstakra sjúklingahópa

Kyn, líkamsþyngd, kynþáttur og aldraðir

Byggt á lýsandi greiningu á lyfjahvarfapéttni hjá sjúklingum höfðu kyn, aldur (yfir aldursbilinu 18 til 76 ára), líkamsþyngd (yfir þyngdarbilinu 37 til 143 kg) og kynþáttur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf tolebrutinibs.

Skert nýrnastarfsemi

Í kjölfar staks 60 mg skammts til inntöku af tolebrutinibi eftir neyslu fæðu hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR innan við 30 ml/mín.) sem ekki þurftu á skilun að halda, voru C_{max} og AUC fyrir heildarmagn tolebrutinibs og óbundið tolebrutinib örlítið hærri ($\leq 1,6$ -falt) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Gildi C_{max} var svipað hvað varðar heildarmagn og óbundið M2 en AUC var örlítið hærri ($\leq 1,2$ -falt). Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum

með verulega skerta nýrnastarfsemi. Tolebrutinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem þurfa á skilun að halda (sjá kafla 4.2).

Skert lifr starfsemi

Í kjölfar staks 60 mg skammts af tolebrutinibi til inntöku eftir neyslu fæðu hjá einstaklingum með vægt skerta lifr starfsemi var AUC heildarmagns og óbundins tolebrutinibs svipað og AUC fyrir M2 (á bilinu 0,87-falt til 1,26-falt). Engar formlegar rannsóknir voru gerðar til að rannsaka áhrif meðalskertrar eða verulega skertrar lifr starfsemi á lyfjahvörf tolebrutinibs. Tolebrutinib má ekki nota hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifr starfsemi og hjá sjúklingum með upphafsgildi ALAT eða ASAT í sermi hærri en $1,5 \times \text{ULN}$, upphafsgildi alkalísks fosfatasa hærri en $2 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé stöðugur langvinnur lifrarkvilli) eða upphafsgildi heildargallrauða hærri en $1,5 \times \text{ULN}$ (nema ástæðan sé Gilbert-heilkenni eða kvilli sem ekki tengist lifur) (sjá kafla 4.2, 4.3. og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Hjá rottum komu fram eiturverkanir sem ollu takmörkun á skömmtum í sex mánaða rannsókn á eiturverkunum af völdum tolebrutinibs eftir inntöku, sem voru áhrif á ónæmiskerfi (minnkuð mótefnavakasvörun og aukið næmi fyrir sníkjudýrum í endaþarmi), blæðing í ýmsum vefjum og líffærum (þ.m.t. blæðing í auga) og húðskemmdir. Smásjárniðurstöður í brisi (trefjun, langvinn bólga og blæðingar) voru í samræmi við tegundarbundnar eiturverkanir af völdum BTK-hemla á bris hjá rottum. Almennt komu eiturverkanir fram við minnstu skammta sem gefnir voru, sem jafngildir 23 til 29 sinnum AUC við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Í sérstakri sex mánaða rannsókn á eiturverkunum þar sem M2-umbrotsefnið var gefið rottum til inntöku komu fram svipaðar eiturverkanir og við minnsta skammt af tolebrutinibi, sem jafngildir 6 og 12 sinnum AUC fyrir M2 við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn af tolebrutinibi hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Í tveggja ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum tolebrutinibs hjá rottum komu fram blæðingar, húðskemmdir, áhrif á ónæmiskerfi og áhrif á bris við minnsta skammt sem gefinn var, sem jafngildir 1,2 og 4,4 sinnum AUC við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn hjá karlkyns og kvenkyns rottum. Aukin dánartíðni kom fram hjá karlkyns rottum við útsetningu sem var 10 sinnum AUC við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, m.a. vegna þess að lóga þurfti dýrum snemma vegna svæsinna blæðinga í auga. Á heildina litið benda þessar niðurstöður til þess að langvarandi meðferð með tolebrutinibi lækki mörk útsetningar fyrir eiturverkunum niður að klínískt marktæku bili.

Í níu mánaða rannsókninni á eiturverkunum af völdum tolebrutinibs hjá hundum varð vart við aukna tilhneigingu til blæðingar án skaðlegra áhrifa í ýmsum líffærum við skammta allt frá 15 sinnum AUC við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Eiturverkanir á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki varð vart við eiturverkanir á erfðafni eða krabbameinsvaldandi áhrif með tolebrutinibi eða M2-umbrotsefninu á grundvelli hefðbundinna *in vitro* og *in vivo* rannsókna.

Eiturverkun á æxlun

Ekki varð vart við nein áhrif tolebrutinibs á frjósemi, fósturvísis-/fósturþroska eða þroska fyrir/eftir fæðingu hjá rottum og kaninum við útsetningu sem fór nægilega yfir útsetningu hjá mönnum (>100 sinnum AUC við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn).

Hins vegar varð vart við skammtaháða ófullkomna beinmyndun í tungubeini við klínískt marktæka útsetningu fyrir M2-umbrotsefninu í rannsókn á fósturvísis-/fósturþroska með tolebrutiníbi hjá kaninum (1,3 sinnum AUC fyrir M2 við jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn af tolebrutiníbi). Ekki er þekkt hvaða vægi þetta hefur fyrir menn.

Ekki varð vart við nein líffræðilega marktæk áhrif M2-umbrotsefnisins eftir inntöku í rannsóknum á frijosemi og þroska fyrir og eftir fæðingu við klínískt marktæka útsetningu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Krospóvidon af gerð A
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð
Gult járnnoxíð (E 172)
Rautt járnnoxíð (E 172)
Makrógól - pólýetýlenglýkól (400)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýamíð-/ál-/pólý(vínýlklóríð)álpynnur í veskjum (7 eða 28 filmuhúðaðar töflur) sem pakkað er í öskjur með 7, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2026

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu Cenrifki í hverju aðildarríki skulu markaðsleyfishafi og yfirvöld í viðkomandi landi komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og önnur atriði áætlunarinnar.

Fræðsluáætlunin hefur þann tilgang að lágmarka hættu vegna lifrarskaða af völdum lyfja.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Cenrifki er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem búist er við að ávísi, dreifi og noti Cenrifki aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Fræðsluefni fyrir sjúklinga

1. Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir lækna sem ávísa lyfinu

1.1. Leiðbeiningar fyrir lækna sem ávísa lyfinu:

Leiðbeiningar fyrir lækna sem ávísa lyfinu fela í sér eftirfarandi meginatriði:

- Listi yfir frábendingar.
- Viðeigandi upplýsingar um hættu á lifrarskaða af völdum lyfja og eftirlit og meðhöndlun í tengslum við hann:
 - Bakgrunnsupplýsingar:
 - o Tilkynnt var um klínískt marktækan lifrarskaða af völdum lyfja í 3. stigs klínískum rannsóknum á tolebrutiníbi, þ.m.t. hjá einum sjúklingi sem fékk lifrabílan sem krafðist lifrarígræðslu og lést síðar vegna fylgikvilla eftir ígræðslu.
 - o Nýgengi hækkunar alanín-aminótransferasa (ALAT) í klínískum rannsóknum, í samræmi við upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs.
 - o Öll tilvik þar sem ALAT hækkun var $>20 \times$ eðlileg efri mörk (ULN) eða þar sem ALAT hækkun var $>3 \times$ eðlileg efri mörk ásamt samtímis hækkun gallrauða sem var $>2 \times$ eðlileg efri mörk, komu fram innan 12 vikna frá því að meðferð var hafin með tolebrutiníbi.
 - o Rök fyrir vikulegu eftirliti fyrstu 12 vikurnar.
 - Við upphaf meðferðar:
 - o Við meðferð með tolebrutiníbi skal mæla transamínasa og heildargallrauða í sermi áður en meðferð er hafin, síðan vikulega fyrstu 12 vikurnar, mánaðarlega frá mánuði 4 til 12, síðan á 6 mánaða fresti frá mánuði 12 til 24.
 - ~ Íhuga skal frekara eftirlit þegar tolebrutiníbi er gefið með öðrum lyfjum sem geta valdið eiturverkunum á lifur.
 - Meðan á meðferð stendur:
 - o Fylgja skal ráðlögðum aðgerðum (þ.m.t. breytingum á meðferð) þegar meðhöndla á hækkaða transamínasa og einkenni sem benda til starfstruflunar í lifur.
 - o Forðast skal notkun jurtalyfja og fæðubótarefna sem geta valdið eiturverkunum á lifur.
- Mikilvægar upplýsingar sem veita þarf sjúklingi:
 - Afhenda skal sjúklingi leiðbeiningar fyrir sjúklinga og upplýsa hann um að sjúklingakortið fylgi pakkningunni og að sjúklingur skuli ávallt hafa kortið meðferðis meðan á meðferð stendur.
 - Fræða skal sjúklinginn um mikilvægi þess að mæla transamínasa og heildargallrauða í sermi áður en meðferð er hafin, síðan vikulega fyrstu 12 vikurnar, mánaðarlega frá mánuði 4 til 12 og síðan á 6 mánaða fresti frá mánuði 12 til 24 meðan á meðferð stendur með tolebrutiníbi.
 - Upplýsa skal sjúkling um teikn og einkenni lifrarskaða af völdum lyfja.
 - Upplýsa skal sjúkling um mikilvægi þess að láta lækinn sem ávísar lyfinu vita ef lifrarsím hækka.
 - Upplýsa skal sjúkling um mikilvægi þess að láta lækinn sem ávísar lyfinu vita ef vart verður við teikn lifrarskaða af völdum lyfja.
 - Veita skal sjúklingi fyrirmæli um að upplýsa lækinn sem ávísar lyfinu tafarlaust ef lifrarpróf gleymist.
 - Veita skal sjúklingi fyrirmæli um að forðast notkun jurtalyfja og fæðubótarefna sem geta valdið eiturverkunum á lifur meðan á meðferð stendur.

2. Fræðsluefni fyrir sjúklinga

- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga
- Sjúklingakort

2.1. Leiðbeiningar fyrir sjúklinga:

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga fela í sér eftirfarandi meginatriði:

- Ráðleggingar um að lesa skuli fylgiseðilinn og leiðbeiningar fyrir sjúklinga áður en meðferð er hafin.
- Lýsing á hættunni á lifrarskaða af völdum lyfja.
- Lýsing á teiknum og einkennum lifrarskaða af völdum lyfja.
- Lýsing á viðeigandi viðbrögðum ef einkenni lifrarskaða af völdum lyfja koma fram.
- Mikilvægi og þörf á að mæla transamínasa og heildargallrauða í sermi áður en meðferð er hafin, síðan vikulega fyrstu 12 vikurnar, mánaðarlega frá mánuði 4 til 12 og síðan á 6 mánaða fresti frá mánuði 12 til 24 meðan á meðferð með tolebrutinibi stendur.
- Upplýsa skal lækinn sem ávísar lyfinu tafarlaust ef lifrarpróf gleymist.

2.2. Sjúklingakort:

Sjúklingakort (fylgir hverri pakkningu ásamt fylgiseðlinum) er í samræmi við lyfjaupplýsingar og felur í sér eftirfarandi meginatriði:

- Minna skal sjúklinginn á að tolebrutinib getur valdið alvarlegum lifrarkvillum og nauðsynlegt er að fylgja eftir reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi.
- Einkenni geta komið fram á borð við þreytu, ógleði, uppköst, kviðverki, hita, útbrot eða kláða í húð, lysterleysi eða skort á löngun í mat, dökkt þvag, eða gulan blæ á húð og augum.
- Leita skal tafarlaust til læknis ef einkenni lifrarkvilla koma fram.
- Tengiliðaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu skulu fylgja.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Cenrifki 60 mg filmuhúðaðar töflur
tolebrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af tolebrutinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

7 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2011/001 (7 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/25/2011/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/25/2011/003 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cenrifki 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI

1. HEITI LYFS

Cenrifki 60 mg filmuhúðaðar töflur
tolebrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 60 mg af tolebrutinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

7 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

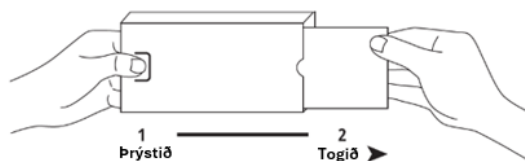
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Leiðbeiningar varðandi opnun:

Þrýstið niður við 1 og togið um leið við 2.

1. Þrýstið og haldið hér

2. Togið út þynnuspjald



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2011/001 (7 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/25/2011/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/25/2011/003 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cenrifki 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNUSPJALD****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Cenrifki 60 mg filmuhúðaðar töflur
tolebrutinib

Til inntöku

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Vikudagar

Mán.

Þri.

Mið.

Fim.

Fös.

Lau.

Sun.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÁLÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Cenrifki 60 mg filmhúðaðar töflur
tolebrutinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Sjúklingakort

Framhlið korts

Sjúklingakort - Cenrifki (tolebrutinib)

Á kortinu eru mikilvægar upplýsingar um tolebrutinib. **Ávallt skal hafa það meðferðis.** Lestu fylgiseðilinn og leiðbeiningar fyrir sjúklinga vandlega fyrir notkun.

Lyfið getur valdið alvarlegum lifrarkvillum. Læknirinn þarf að ganga úr skugga um að lifrin starfi eðlilega. Þú þarft að fara í eftirfarandi blóðrannsóknir:

- **Áður en meðferð er hafin**
- **Einu sinni á 7 daga fresti fyrstu 12 vikurnar**
- **Mánaðarlega frá mánuði 4 til 12**
- **Á 6 mánaða fresti frá mánuði 12 til 24**

Sjá frekari öryggisupplýsingar í fylgiseðli.

Bakhlið korts

Teikn og einkenni lifrarkvilla:

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einkenni á borð við þreytu, ógleði, uppköst, kviðverki, hita, útbrot eða kláða í húð, lystarleysi eða skort á löngun í mat, dökkt þvag, eða gulan blæ á húð og augu.

Önnur lyf, þ.m.t. bætiefni:

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum ef þau hafa áhrif á lifur, þ.m.t. jurtalyf og fæðubótarefni. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn.

Nafn læknis sem ávísar lyfinu:

Símanúmer læknis sem ávísar lyfinu:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cenrifki 60 mg filmuhúðaðar töflur tolebrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Cenrifki og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cenrifki
3. Hvernig nota á Cenrifki
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cenrifki
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cenrifki og við hverju það er notað

Cenrifki inniheldur virka innihaldsefnið tolebrutinib. Það er próteínkínasahemill sem er efni sem hefur áhrif og stillir starfsemi ónæmiskerfisins.

Cenrifki er notað til meðferðar hjá fullorðnum með seinni síversnun MS-sjúkdóms (SPMS, secondary progressive multiple sclerosis) sem hafa ekki fengið kast síðustu tvö árin.

MS-sjúkdómur hefur áhrif á miðtaugakerfið, einkum taugar í heila og mænu. Þegar um MS-sjúkdóm er að ræða virkar ónæmiskerfið (varnarkerfi líkamans) ekki á réttan hátt heldur ræðst á varnarlagið (nefnt taugaslíður) sem umlykur taugafrumur og veldur bólgu sem hindrar eðlilega starfsemi tauga. Seinni síversnun MS-sjúkdóms er lýst sem stigi sjúkdómsins sem kemur fram í kjölfar fyrsta kasts MS-sjúkdóms (RMS, relapsing MS) og einkennist af því að starfsemi tauga versnar jafnt og þétt og fötlun eykst.

Þótt ekki sé fyllilega ljóst hvernig virka efnið í Cenrifki, tolebrutinib, virkar er talið að það hafi áhrif á tiltekna ónæmisfrumur í miðtaugakerfinu sem nefnast B-frumur og örtróðsfrumur. Gert er ráð fyrir að þetta dragi úr virkjun ónæmiskerfisins og komi í veg fyrir bólgu af völdum MS-sjúkdóms, sem hægir á framgangi sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Cenrifki

Ekki má nota Cenrifki:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tolebrutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með meðalslæman eða slæman lifrarkvilla
- ef þú ert með verulega veiklað ónæmiskerfi (t.d. ef þú ert með alnæmi, sjúkdóm í beinmerg eða

slæmar sýkingar sem ekki hefur tekist að meðhöndla)

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur þetta lyf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cenrifki er notað:

- ef um er að ræða lifrarsjúkdóm
- ef þú tekur eða fyrirhugar að taka önnur lyf sem geta haft áhrif á lifrina, sérstaklega á fyrstu 12 vikum meðferðar með Cenrifki. Læknirinn þarf hugsanlega að íhuga notkun annarra lyfja.
- ef þú notar eða fyrirhugar að nota jurtalyf eða fæðubótarefni. Sum þeirra geta mögulega haft áhrif á lifrina og rétt er að forðast notkun þeirra meðan á töku Cenrifki stendur
- ef þú ert með sýkingu eða þig skortir mótstöðu gegn sýkingum (sjá kafla 2, Sýkingar)
- ef bólusetning er fyrirhuguð (sjá kafla 2, Bólusetningar)
- ef þú ert með blæðingarröskun, hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða skurðaðgerð er fyrirhuguð, eða þú tekur lyf sem geta aukið hættu á blæðingu (sjá kafla 2, Notkun annarra lyfja samhliða Cenrifki)
- ef þú hefur sögu um óreglulegan hjartslátt, einkum gáttatif
- ef þú finnur eða hefur fundið fyrir hugsunum um sjálfsskaða eða sjálfsvíg. Þú (eða umönnunaraðili) skalt láta lækinn vita tafarlaust er vart verður við slíkar hugsanir
- ef þú tekur lyf sem hafa áhrif á gildi Cenrifki í blóðinu (sjá kafla 2, Notkun annarra lyfja samhliða Cenrifki)

Lyfið getur valdið því að lifrin starfi ekki eðlilega, einkum fyrstu 12 vikurnar. Láttu lækinn vita tafarlaust ef fram koma einkenni sem gætu hugsanlega gefið til kynna lifrarkvilla, m.a.:

- þreyta
- ógleði
- uppköst
- verkur í kvið (maga)
- hiti
- útbrot eða kláði í húð
- lystarleysi eða skortur á löngun í mat
- dökkt þvag
- gulur blær á húð eða augum (gula)

Heilbrigðisstarfsmaður mun gera blóðrannsókn til að athuga lifrarstarfsemina svo draga megir úr hættu á lifrarkvillum:

- áður en notkun lyfsins er hafin.
- eftir að notkun lyfsins er hafin.
 - einu sinni á 7 daga fresti fyrstu 12 vikurnar.
 - síðan einu sinni í mánuði frá mánuði 4 til 12.
 - síðan einu sinni á 6 mánaða fresti frá mánuði 12 til 24.
 - eftir það mun heilbrigðisstarfsmaður ráðleggja þér hvenær fyrirhuga eigi næstu blóðrannsóknir og hversu oft þær skuli fara fram.

Ef þú hættir að taka Cenrifki vegna óeðlilegra niðurstaðna lifrarprófa eða ef hlé hefur verið gert á meðferð í eitt ár eða lengur skaltu hefja ofangreinda blóðrannsóknáætlun frá upphafi þegar meðferð er hafin á ný með Cenrifki.

Ef þú missir af blóðrannsókn skaltu láta lækinn vita tafarlaust og fá annan tíma í blóðrannsókn eins fljótt og hægt er.

Sýkingar

- Láttu lækinn vita áður en þú tekur Cenrifki ef þú ert með sýkingu eða ef þig skortir mótstöðu gegn sýkingum. Cenrifki getur aukið hættuna á að þú fái sýkingar. Ef þú ert með virka sýkingu máttu ekki hefja töku Cenrifki fyrr en sýkingin hefur hjaðnað.

- Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einkenni sýkingar á borð við hósta, hita, stíflað nef eða nefrennsli, hálsbólgu eða höfuðverk meðan á meðferð stendur með Cenrifki. Læknirinn mun leggja mat á ástandið og hugsanlega þarf að hætta meðferðinni tímabundið ef þú færð alvarlega sýkingu.
- Lyf sem geta veikt ónæmiskerfið (eins og ónæmisbælandi lyf) geta aukið hættuna á að þú fái sýkingar þegar þau eru notuð samhliða Cenrifki (sjá kafla 2, Notkun annarra lyfja samhliða Cenrifki). Læknirinn mun veita þér ráðleggingar um hvernig rétt er að bregðast við ef þú þarft að taka slík lyf meðan á meðferð stendur með Cenrifki.

Bólusetningar

- Láttu lækinn vita ef þú hefur nýlega fengið bóluefni eða færð bóluefni á næstunni.
- Nauðsynlegt er að forðast bólusetningar með lifandi eða lifandi veikluðum bóluefnum meðan á meðferð stendur með Cenrifki þar sem þær auka líkur á sýkingum (sjá kafla 2, Notkun annarra lyfja samhliða Cenrifki).
- Ef þú þarft að fá bóluefni með lifandi eða lifandi veikluðum bóluefnum skal gefa það a.m.k. tveimur mánuðum áður en meðferð er hafin með Cenrifki.
- Cenrifki getur haft áhrif á verkun deydðra bóluefna. Læknirinn ráðleggur þér hugsanlega að klára allar ráðlagðar bólusetningar með deydðum bóluefnum áður en meðferð er hafin með Cenrifki.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

Læknirinn afhendir þér leiðbeiningar fyrir sjúklinga sem innihalda mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita af meðan á meðferð með Cenrifki stendur. Mikilvægt er að lesa leiðbeiningarnar.

Sjúklingakort

Sjúklingakort fylgir pakkningunni. Lestu kortið vandlega, hafðu það ávallt meðferðis meðan á meðferð stendur og sýndu það heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þinni.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun Cenrifki hafa ekki verið staðfest.

Notkun annarra lyfja samhliða Cenrifki

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á við um lyfseðilsskyld lyf, lyf sem fengin eru án lyfseðils, jurtalyf og bætiefni. Cenrifki getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka og sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á hvernig þetta lyf virkar. Lyf, jurtalyf eða fæðubótarefni sem geta skaðað lifrina gætu aukið líkur á lifrarskaða ef þau eru tekin samhliða Cenrifki (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).

Áður en lyfið er notað skal einkum láta lækinn vita ef eftirfarandi lyf eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Lyf sem geta hækkað gildi Cenrifki í blóðinu og þar með aukið hættu á aukaverkunum. Sem dæmi má nefna eftirfarandi:

- gemfibrozil – lyf sem notað er til að lækka kólesteról
- deferasirox – lyf sem notað er til að meðhöndla ofgnótt járns
- letermovir – lyf sem notað er til að koma í veg fyrir veirusýkingar eftir beinmergsígræðslu
- selpercatinib – lyf sem notað er til að meðhöndla tiltekna gerðir krabbameins

Lyf sem geta lækkað gildi Cenrifki í blóðinu og þar með dregið úr verkun Cenrifki. Sem dæmi má nefna eftirfarandi:

- jóhannesarjurt – jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi
- rifampicin, nafcillin – sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla bakteríusýkingar
- carbamazepin, phenytoin – lyf sem notuð eru til að meðhöndla flogaveiki og taugaverki
- efavirenz, etravirin – lyf sem notuð eru til að meðhöndla HIV-sýkingu
- bosentan – lyf sem notað er til að meðhöndla háan blóðþrýsting í lungum

Lyf sem geta þynnt blóðið og þar með aukið hættu á blæðingu. Sem dæmi má nefna eftirfarandi:

- warfarín, heparín, apixaban, rivaroxaban, edoxaban – lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa (segavarnarlyf)
- klopidoqrel, ticagrelor, prasugrel – lyf sem koma í veg fyrir að blóðflögur loði saman (blóðflöguhemjandi lyf)

Lyf sem geta aukið hættu á sýkingum. Sem dæmi má nefna eftirfarandi:

- lyf sem veikja ónæmiskerfið – ónæmisbælandi lyf á borð við mycophenolat mofetil, cyclophosphamid eða azathioprin, auk lyfja sem notuð eru til að meðhöndla bólgu á borð við sjúkdómstemplandi gigtarlyf (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) eða barkstera til langtímanotkunar (sjá kafla 2, Sýkingar)
- lifandi eða lifandi veikluð bóluefni – svo sem bóluefni gegn hlaupabólu, mænusóttarbóluefni til inntöku eða flensubóluefni til notkunar í nef (sjá kafla 2, Bólusetningar)

Þegar tiltekin lyf eru tekin með Cenrifki geta blóðgildi viðkomandi lyfja hækkað og það getur aukið líkur á aukaverkunum af þeirra völdum. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru tekin með Cenrifki. Sem dæmi má nefna eftirfarandi:

- cyclosporin og tacrolimus – lyf sem notuð eru til að skerða ónæmissvörun og koma í veg fyrir höfnun líffæris
- digoxin – notað til að meðhöndla óeðlilegan hjartslátt eða raskanir í hjarta

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Cenrifki á meðgöngu hjá mönnum. Ekki er hægt að útiloka fyllilega hættu fyrir ófætt barn. Því er ekki mælt með notkun Cenrifki á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn.

Ekki er þekkt hvort Cenrifki skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Ef þú ert með barn á brjósti eða brjóstagjöf er fyrirhuguð skaltu ræða við lækinn áður en lyfið er notað. Þú og lækinn þurfið að ákveða í sameiningu hvort þú hefur barn á brjósti meðan lyfið er tekið, á grundvelli ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að Cenrifki hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Cenrifki inniheldur laktósa

Cenrifki inniheldur laktósa (tegund sykurs). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Cenrifki

Læknir með reynslu af meðferð MS-sjúkdóms skal hefja og hafa eftirlit með meðferð Cenrifki.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Cenrifki er fáanlegt sem tafla til inntöku. Ráðlagður skammtur er 60 mg tekinn einu sinni á dag með máltíð, helst á sama tíma á hverjum degi. Læknirinn mun fylgjast með lifrarstarfseminni áður en meðferð hefst með Cenrifki og meðan á henni stendur. Byggt á niðurstöðum prófa á lifrarstarfsemi verður meðferðinni hugsanlega hætt tímabundið eða alfarið.

Ef tekinn er stærri skammtur Cenrifki en mælt er fyrir um

Ef notaður er stærri skammtur Cenrifki en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Cenrifki

Taka á skammtinn eins fljótt og hægt er sama dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Cenrifki

Ekki hætta að nota Cenrifki eða breyta skammtinum án þess að ræða fyrst við lækinn. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir:

Cenrifki getur komið í veg fyrir að lifrin starfi eðlilega (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni á borð við þreytu, ógleði, uppköst, kviðverki, hita, útbrot eða kláða í húð, lystarleysi eða skort á löngun í mat, dökkt þvag, eða gulan blæ á húð og augum.

Cenrifki getur aukið líkur á sýkingum (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Lyfið getur valdið sýkingu í brjóstholi (berkjubólgu) eða lungum (lungnabólgu). Láttu lækinn vita ef þú ert með eða færð einkenni sýkingar á borð við hósta, hita, stíflað nef eða nefrennsli, hálsbólgu og höfuðverk.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- COVID-19

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Inflúensa
- Litlir rauðir eða fjólubláir deplar sem stafa af blæðingu í húð (depilblæðingar)
- Aukin hætta á marblettum
- Magaverkur (kviðverkur)
- Miklar tíðablæðingar
- Marblettir (mar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cenrifki

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og veskisspjaldinu og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cenrifki inniheldur

Virka innihaldsefnið er tolebrutinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af tolebrutinibi. Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, krospóvidon (gerð A), magnesíumsterat, titantvíoxíð, gult járnnoxíð (E 172), rautt járnnoxíð (E 172), makrógól - pólýetýlenglýkól (400) (sjá kafla 2, Cenrifki inniheldur laktósa).

Lýsing á útliti Cenrifki og pakkningastærðir

60 mg filmuhúðuð tafla: appelsínugul, dropalaga filmuhúðuð tafla, 12,7 mm að lengd, greipt með „60“ á annarri hliðinni.

Lyfið kemur fyrir í eftirfarandi pakkningastærðum:

Pakkningar með 7 filmuhúðuðum töflum í einni ál-álþynnu innsiglaðri í pappaveski.

Pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum í tveimur ál-álþynnum (hvor með 14 töflum) innsigluðum í pappaveski.

Pakkningar með 98 filmuhúðuðum töflum í sjö ál-álþynnum (hver með 14 töflum) innsigluðum í pappaveski.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.