

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cenrifki 60 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tolebrutinibo (*tolebrutinibum*)

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 140 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Oranžinės spalvos, lašo formos, 12,7 mm ilgio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „60“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Cenrifki skiriamas antrine progresuojančia išsėtine skleroze (APIS) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, jeigu paskutinių 2 metų laikotarpiu nebuvo atkryčių (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 60 mg, ji vartojama per burną vieną kartą per parą, su maistu. Prieš gydymą ir jo metu būtina stebėti kepenų būklę (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### Dozės modifikavimas padidėjus aminotransferazių aktyvumui

1 lentelėje pateikiamos apibendrintos dozės koregavimo ir stebėjimo rekomendacijos pacientams, kuriems gydymo metu padidėja transaminazių aktyvumas (žr. 4.4 skyrių).

**1 lentelė. Gydomo modifikavimas ir stebėjimas padidėjus transaminazių aktyvumui**

Nenormalus laboratorinis rodmuo	Gydymo modifikavimas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT<sup>†</sup> ar AST<sup>†</sup> aktyvumas VNR<sup>‡</sup> viršija &gt; 3 ir ≤ 5 kartus ir yra klinikinių simptomų<sup>‡</sup> ARBA tuo pat metu bendrojo bilirubino koncentracija VNR viršija &gt; 2 kartus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gydymas sustabdomas.</li> <li>• Laboratoriniai tyrimai kartojami kas 2–3 dienas, kol nustatoma ALT ar AST aktyvumo mažėjimo tendencija, ir po to kartojami kas savaitę, kol ALT ar AST aktyvumas tampa mažiau kaip 1,5 karto viršijantis VNR.</li> <li>• Atliekami tyrimai tikėtinoms priežastims identifikuoti.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT ar AST aktyvumas VNR viršija &gt; 5 kartus</li> </ul>	<p>Jeigu nenustatoma kitokia priežastis nei vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas (VPSKP), gydymo atnaujinimą galima svarstyti tik tais atvejais, kai ALT ar AST aktyvumas sumažėja iki mažiau nei 1,5 karto viršijančio VNR. Jeigu atnaujinus gydymą ALT ar AST tampa daugiau kaip 3 kartus didesnis už VNR, gydymas nutraukiamas visam laikui.</p>
	<p>Jeigu nenustatoma kitos nei VPSKP priežasties:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gydymas nutraukiamas visam laikui, jeigu bet kuri toliau išvardyta būklė atsiranda kaip pirminis reiškinys: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT ar AST aktyvumas daugiau kaip 8 kartus viršija VNR</li> <li>○ ALT ar AST aktyvumas daugiau kaip 5 kartus viršija VNR ilgiau nei 2 savaites</li> <li>○ ALT ar AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija VNR ir bendrojo bilirubino koncentracija daugiau nei 2 kartus viršija VNR</li> </ul> </li> <li>• Jeigu nurodyti kriterijai netinka, gydymas tęsiamas pagal klinikines indikacijas</li> </ul>

<sup>†</sup> ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba

<sup>‡</sup> Nuovargis, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ar jautrumas, karščiavimas, bėrimas, anoreksija, gelta ir (arba) eozinofilija

#### Praleista dozė

Jeigu praleidžiama tą dieną suvartoti numatyta dozė, ji turi būti išgerta kiek įmanoma greičiau tą pačią dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės kitą dieną norint kompensuoti praleistą dozę.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Remiantis nustatytų farmakokinetikos rodmenų (koncentracijų) aprašomąja statistika, vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia, tačiau tokių pacientų gydymą būtina pradėti atsargiai. Tolebrutinibo draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) ar sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas ir kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas kraujo serume VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto, šarminės fosfatazės aktyvumas VNR viršija daugiau kaip 2 kartus (nebent tai galima paaiškinti stabilium lėtinium kepenų sutrikimu) ar bendrojo bilirubino koncentracija VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto (nebent tai sukėlė Žilbero (*Gilbert*) sindromas ar su kepenimis nesusijęs sutrikimas) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, turima labai nedaug, todėl pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), tolebrutinibu reikia gydyti tik tuo atveju, jeigu nauda viršija riziką, ir pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio poveikio požymių. Duomenų apie dializėmis gydomus pacientus nėra (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Cenrifki saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną. Cenrifki būtina vartoti valgant, geriausia – kasdien tuo pačiu metu. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientai, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas kraujo serume VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto, šarminės fosfatazės aktyvumas VNR viršija daugiau kaip 2 kartus (nebent tai galima paaiškinti stabilium lėtiniu kepenų sutrikimu) arba bendrojo bilirubino koncentracija VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto (nebent tai sukėlė Žilbero (*Gilbert*) sindromas ar su kepenimis nesusijęs sutrikimas) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra sunkus imuninės sistemos slopinimas (pvz., įgytas imunodeficitas sindromas (AIDS), kaulų čiulpų liga arba sunki, nekontroliuojama aktyvi infekcija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas (VPSKP)

Gauta pranešimų apie kliniškai reikšmingą VPSKP (angl. *Drug-induced liver injury, DILI*), įskaitant ūminį kepenų nepakankamumą, dėl kurio reikėjo persodinti kepenis ir (arba) kuris sukėlė mirtį, pasireiškusį pacientams, gydytiems Brutono tirozinkinazės inhibitoriais, įskaitant tolebrutinibą, klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurie jau serga kepenų liga ar vartoja kitų toksinį poveikį kepenims sukeliančių vaistinių preparatų, augalinių preparatų ar maisto papildų, gali būti didesnė VPSKP pasireiškimo rizika tolebrutinibo vartojimo metu. Tolebrutinibo vartoti kartu su kitais toksinį poveikį kepenims sukeliančiais vaistiniais preparatais, ypač per pirmąsias 12 gydymo savaitių, būtina atsargiai ir, jeigu įmanoma, reikia apsvarstyti jų pakeitimą kitais vaistiniais preparatais. Gydymo tolebrutinibu metu reikia vengti vartoti augalinių preparatų ar maisto papildų, kurie gali sukelti toksinį poveikį kepenims. Tolebrutinibo draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

#### **Saugumo priemonės, kurių reikia imtis sunkaus kepenų pažeidimo rizikai sumažinti.**

Gydymo tolebrutinibu negalima pradėti pacientams, kurie jau serga ūmine ar aktyvia lėtine kepenų liga ar kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas kraujo serume VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto, šarminės fosfatazės aktyvumas VNR viršija daugiau kaip 2 kartus (nebent tai galima paaiškinti stabilium lėtiniu kepenų sutrikimu) ar bendrojo bilirubino koncentracija VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto (nebent tai sukėlė Žilbero (*Gilbert*) sindromas ar su kepenimis nesusijęs sutrikimas).

Siekiant sumažinti reikšmingo ar negrįžtamo VPSKP pasireiškimo riziką, ALT, AST ir šarminės fosfatazės aktyvumo bei bilirubino koncentracijos kraujo tyrimus būtina atlikti prieš pradedant gydymą ir po to juos kartoti kas savaitę pirmąsias 12 savaitių bei kas mėnesį 4–12 mėnesiais po gydymo pradžios. 12–24 mėnesiais tyrimai atliekami kas 6 mėnesius. Po to periodiniai tyrimai gali būti atliekami pagal poreikį. Kassavaitinį stebėjimą reikia atnaujinti, jeigu gydymas buvo sustabdytas dėl transaminazių aktyvumo padidėjimo arba 1 metams ar ilgiau. Gydymo metu būtina stebėti transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją, ypač jeigu pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimui būdingų simptomų, tokių kaip nuovargis, pykinimas, vėmimas, viršutinio dešiniojo pilvo kvadrato skausmas ar jautrumas, karščiavimas, bėrimas, anoreksija, gelta ir (arba)

ezinofilija. Būtina apsvarstyti papildomą stebėseną, kai Cenrifki skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti toksinį poveikį kepenims. Jeigu įtariama, kad VPSKP sukėlė tolebrutinibas, gydymą reikia nutraukti. Jeigu nėra tikėtina, kad kepenų pažeidimą sukėlė tolebrutinibas, nes nustatoma kita tikėtina priežastis, galima apsvarstyti gydymo atnaujinimą, jeigu ALT ar AST aktyvumas sumažėja iki mažiau nei 1,5 karto viršijančio VNR. Jeigu alternatyvios VPSKP priežasties nenustatoma, gydymą reikia sustabdyti arba nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Sveikatos priežiūros specialistas privalo būti susipažinęs su mokomąja medžiaga, paruošta siekiant kontroliuoti VPSKP riziką (įskaitant kepenų funkcijos stebėjimą). Vaistinių preparatų skiriantys specialistai kiekvienam pacientui ar jo globėjui turi duoti paciento vadovą ir juos edukuoti apie numatytų laboratorinių tyrimų grafiko laikymosi svarbą, VPSKP požymius ir simptomus bei apie tai, ką daryti pasireiškus VPSKP požymiams. Vaistinių preparatų skiriantys specialistai taip pat privalo informuoti pacientus, kad pakuotėje yra paciento kortelė, kurią pacientai turi visada turėti su savimi gydymo metu, kad galėtų parodyti bet kuriam kitam sveikatos priežiūros specialistui, dalyvaujančiam jų gydyme.

### Infekcijos

Tolebrutinibas gali padidinti pacientų imlumą infekcijoms. Pacientai, kuriems yra aktyvi ūminė ar lėtinė infekcija, įskaitant oportunistines infekcijas, gydymo negali pradėti tol, kol infekcija (-os) neišnyks. Būtina stebėti, ar pacientui neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, juos nedelsiant įvertinti ir tinkamai gydyti. Jeigu pacientui pasireiškia bet kokia sunki infekcija, reikia apsvarstyti gydymo tolebrutinibu sustabdymą ir prieš gydymo atnaujinimą iš naujo įvertinti naudą ir riziką. Tolebrutinibo draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos slopinimas, kaulų čiulplų liga ar sunki, nekontroliuojama aktyvi infekcija (žr. 4.3 skyrių).

### Vartojimas kartu su imunosupresantais

Imunosupresantų vartojimo kartu su tolebrutinibu saugumas nebuvo tiriamas. Vis dėlto, vartojant tolebrutinibo kartu su imunosupresantais, įskaitant kortikosteroidus, buvo pastebėtas didesnis infekcijų dažnis. Būtina taikyti atsargumo priemones, kai kartu su tolebrutinibu vartojami kiti imunosupresantai. Turimi duomenys neleidžia daryti aiškių išvadų, ar simptominiam recidyvų gydymui kartu vartojami steroidai buvo susiję su padidėjusia infekcijų rizika (žr. 4.5 skyrių).

### Imunizacija

Imunizacijos gyvomis susilpnintomis arba gyvomis vakcinomis po gydymo tolebrutinibu saugumas nebuvo tiriamas. Vis dėlto gyvų susilpnintų arba gyvų vakcinų vartojimas gali kelti infekcijų riziką, todėl jų reikia vengti. Jeigu reikia vakcinuoti gyvomis susilpnintomis arba gyvomis vakcinomis, tai turi būti daroma likus ne mažiau kaip 2 mėnesiams iki gydymo tolebrutinibu pradžios. Dėl savo veikimo mechanizmo B ląstelių funkcijai, tolebrutinibas gali trikdyti imuninį atsaką į negyvasias vakcinas. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant gydymą tolebrutinibu, reikia atlikti visas amžiui tinkamas vakcinacijas negyvosiomis vakcinomis pagal galiojančias imunizacijos gaires (žr. 4.5 skyrių).

### Kraujavimas

Gauta pranešimų apie kraujavimo reiškinius pacientams, gydytiems tolebrutinibu (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai pranešti kraujavimo reiškiniai buvo odos ir gleivinės pažeidimai, įskaitant petechijas, kraujosruvas, padidėjusį polinkį atsirasti kraujosruvoms ir stiprų menstruacinį kraujavimą. Dauguma atvejų buvo lengvi. Nė vienas kraujavimo reiškinys nebuvo susijęs su trombocitopenija. Pacientus būtina stebėti dėl kraujavimo požymių ir simptomų, įskaitant petechijas, kraujosruvas ir neįprastą kraujavimą. Būtina imtis atsargumo priemonių pacientams, kuriems yra kraujavimo sutrikimų, žinoma trombocitų disfunkcija, trombocitų skaičius mažesnis nei 150 000/μl arba kai tolebrutinibas vartojamas kartu su antikoagulantais, antitrombocitiniais vaistiniais preparatais ar kitais vaistiniais preparatais, kurie gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių). Jeigu vartojimo vienu metu išvengti negalima, reikia dažniau stebėti, ar neatsiranda kraujavimo požymių ir simptomų. Planuojant

chirurgines intervencijas, reikia įvertinti tolebrutinibo vartojimo nutraukimo 3–7 dienoms prieš procedūrą ir po jos naudą ir riziką, atsižvelgiant į operacijos pobūdį ir kraujavimo riziką. Priklausomai nuo kraujavimo sunkumo, reikia nutraukti arba sustabdyti tolebrutinibo vartojimą ir skirti tinkamą simptominių gydymą.

#### Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų duomenimis, tolebrutinibo vartojimas nesukelia padidintos piktybinių navikų rizikos. Vis dėlto pranešta apie antrojo pirminio vėžio atsiradimą pacientams, kurie sirgo vėžiu ir buvo gydomi BTK inhibitoriais, dažniausiai jiems atsirado nemelanominis odos vėžys.

#### Prieširdžių virpėjimas/plazdėjimas

Gauta pranešimų apie prieširdžių virpėjimą/plazdėjimą tolebrutinibu gydytiems pacientams. Didesnė rizika gali būti pacientams, kuriems yra buvę širdies aritmijų, ypač prieširdžių virpėjimas/plazdėjimas, ir kuriems yra prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizikos veiksnių (pvz., širdies nepakankamumas ar hipertenzija). Būtina stebėti, ar neatsiranda prieširdžių virpėjimo/plazdėjimo požymių, įskaitant palpitacijas, svaigulį, dusulį ar diskomfortą krūtinėje, ir imtis atitinkamų priemonių.

#### Mintys apie savižudybę ir su savižudybe susijęs elgesys

Priežastinis ryšys tarp gydymo tolebrutinibu ir padidėjusios minčių apie savižudybę bei su savižudybe susijusio elgesio rizikos nebuvo nustatytas, tačiau gauta pranešimų apie minčių apie savižudybę bei su savižudybe susijusio elgesio atvejus pacientams, vartojantiems tolebrutinibo. Pacientams ir jų globėjams reikia patarti budriai stebėti, ar neatsiranda neįprastų nuotaikos ar elgesio pokyčių, minčių apie savižudybę, su savižudybe susijusio elgesio ar minčių apie savęs žalojimą, ir apie tokius simptomus nedelsiant pranešti sveikatos priežiūros specialistams.

#### Sąveika su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP2C8 inhibitoriais

Tikėtina, kad CYP2C8 aktyvumą slopinantys vaistiniai preparatai padidins tolebrutinibo koncentraciją ir sumažins M2 aktyvaus metabolito koncentraciją. Dėl atsargumo reikia vengti kartu su tolebrutinibu vartoti vidutinio stiprumo ar stiprių CYP2C8 inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

#### Sąveika su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A/2C8 induktoriais

Reikia vengti tolebrutinibo vartoti kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A/2C8 induktoriais. Jeigu vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A/2C8 induktorius turi būti vartojamas trumpą laiką (< 2 savaites), tolebrutinibo vartojimą galima tęsti. Šiuo laikotarpiu tolebrutinibo poveikis gali susilpnėti (žr. 4.5 skyrių).

#### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

##### Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Tolebrutinibą metabolizuoja daugiausia CYP2C8 ir kiek mažiau CYP3A4. Aktyvus metabolitas M2 susidaro iš tolebrutinibo veikiant tik CYP2C8 ir daugiausia metabolizuojamas CYP3A4/5 bei, mažesne apimtimi, CYP2D6.

### Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai

Kartu vartojant stipraus CYP2C8 inhibitoriaus (gemfibrozilio po 600 mg du kartus per parą), tolebrutinibo AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 8,4 karto ir 5,4 karto, o M2 AUC ir  $C_{max}$  sumažėjo atitinkamai 25 kartus ir 50 kartų, palyginti su rodmenimis po vienkartinio tolebrutinibo pavartojimo pavalgius. Klinikinė tokios sąveikos reikšmė nėra aiški. Dėl atsargumo reikia vengti kartu su tolebrutinibu vartoti stiprių CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorių (pvz., deferazirokso, letermoviro, selperkatino) (žr. 4.4 skyrių). Jeigu žinoma, kad pacientui būdingas silpnas CYP2C8 metabolizmas, būtina imtis atsargumo priemonių, nes gali pakisti tolebrutinibo ir M2 ekspozicija.

### Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP3A/2C8 induktoriai

Sveikiems savanoriams kartu vartojant stipraus CYP3A/2C8 induktoriaus (rifampicino 600 mg vieną kartą per parą), sumažėjo tolebrutinibo AUC ir  $C_{max}$  (6,2 karto), o M2 AUC ir  $C_{max}$  sumažėjo atitinkamai 2,4 karto ir 1,9 karto. Vidutinio stiprumo CYP3A/2C8 induktorius efavirenas gali sumažinti tolebrutinibo ir M2 metabolito ekspoziciją. Reikia vengti tolebrutinibo vartoti kartu su stipriais CYP3A/2C8 induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, rifampicinu, paprastųjų jonažolių preparatais) ar vidutinio stiprumo CYP3A/2C8 induktoriais (pvz., bozentanu, efavirenu, etravirinu, nafcilinu). Jeigu vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A/2C8 induktorių būtina vartoti trumpai (< 2 savaites), gydymą tolebrutinibu galima tęsti (žr. 4.4 skyrių).

### Imunosupresantai

Kartu su tolebrutinibu vartojant kitų imunosupresantų (pvz., skiriant ilgalaikį gydymą kortikosteroidais arba vartojant nebiologinių ir biologinių ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistinių preparatų (LEMAVP), mikofenolato mofetilio, ciklofosfamido, azatioprino), reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

### Imunizacija

Imunizacijos gyvomis susilpnintomis arba gyvomis vakcinomis (pvz., nuo vėjaraupių, per burną vartojama poliomieliito, į nosį vartojama gripo vakcinomis) saugumas po gydymo tolebrutinibu nebuvo tiriamas, todėl dėl galimos infekcijų rizikos to būtina vengti. Negyvuųjų vakcinų veiksmingumas gydymo tolebrutinibu metu gali sumažėti (žr. 4.4 skyrių).

### Antitrombocitiniai vaistiniai preparatai ir antikoagulantai

Būtina imtis atsargumo priemonių tolebrutinibo vartojant kartu su antikoaguliantais (pvz., varfarinu, heparinu, apiksabanu, rivaroksabanu, edoksabanu) arba antitrombocitinais vaistiniais preparatais (pvz., klopidoireliu, tikagreloru, prazugreliu), nes kyla kraujavimo rizika. Jeigu vartojimo vienu metu išvengti negalima, reikia dažniau stebėti, ar neatsiranda kraujavimo požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių).

### Nešiklių substratai

*In vitro* duomenimis, tolebrutinibas potencialiai gali slopinti P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ir MATE1 nešiklius. Yra galima vaistinių preparatų sąveikos rizika, todėl būtina imtis atsargumo priemonių, kai tolebrutinibas skiriamas kartu su P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 arba MATE1 jautriais substratais, kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras (pvz., digoksinu, ciklosporinu, takrolimuzu).

## Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Kliniškai reikšmingų tolebrutinibo farmakokinetikos skirtumų, kartu skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus (itrakonazolo 200 mg per parą), nepastebėta. Kartu vartojant 60 mg tolebrutinibo (pavalgius) ir itrakonazolo (200 mg vieną kartą per parą 4 dienas), padidėjo tolebrutinibo AUC ir  $C_{max}$  (1,88 karto) bei M2 AUC ir  $C_{max}$  (1,78 karto). Kartu skiriant stiprių CYP3A inhibitorių, tolebrutinibo dozės koreguoti nereikia.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie tolebrutinibo vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Tolebrutinibas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbė per triušių placentą. Tolebrutinibo tyrimai su gyvūnais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Vis dėlto nėra pakankamai informacijos apie veikliojo metabolito M2 poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, todėl rizikos dar negimusiam vaikui paneigti negalima (žr. 5.3 skyrių). Centrifki nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar tolebrutinibo ar jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo.

#### Vaisingumas

Centrifki poveikis žmonių vaisingumui nėra žinomas. Tolebrutinibo ir jo M2 metabolito tyrimai su gyvūnais nepageidaujamo poveikio vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Centrifki gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra COVID-19 (25,5 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (16,9 %) (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija yra COVID-19 pneumonija (1,1 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu vartojant tolebrutinibo pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas yra išvardytos toliau esančioje 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

## 2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė (SOC)	Labai dažnos	Dažnos
Infekcijos ir infestacijos	COVID-19 <sup>1</sup> Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos <sup>1</sup>	Gripas Apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijos <sup>1</sup>
Kraujagyslių sutrikimai		Padidėjusi tendencija atsirasti kraujosruvoms <sup>2</sup> Petechijos Kraujosruvos
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas <sup>1</sup>
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Stiprus menstruacinis kraujavimas <sup>2</sup>
Tyrimai		Alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Apima keletą pirmenybinių terminų.

<sup>2</sup> Apibendrinti klinikinių tyrimų EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ir EFC16034 (GEMINI II) duomenys

<sup>3</sup> ALT aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršijantis VNR.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas (VPSKP)

Pagrindžiamojo tyrimo EFC16645 (HERCULES) metu ALT aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus viršijant viršutinę normos ribą (VNR) stebėtas 4,0 % tolebrutinibu gydytų pacientų ir 1,6 % placebo vartojusių pacientų. Iš 754 tolebrutinibu gydytų pacientų 0,5 % jų ALT padidėjo daugiau kaip 20 kartų viršijant VNR, o 0,3 % ALT padidėjo daugiau kaip 3 kartus viršijant VNR kartu padidėjant bilirubino koncentracijai, daugiau nei 2 kartus viršijant VNR; visais atvejais alternatyvių VPSKP priežasčių nebuvo ir visi atvejai pasireiškė per tris mėnesius nuo gydymo tolebrutinibu pradžios. Daugumai pacientų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas išnyko savaime be pasekmių po tolebrutinibo vartojimo nutraukimo visam laikui. Vienam pacientui pasireiškė kepenų nepakankamumas, jam reikėjo persodinti kepenis ir vėliau pacientas mirė nuo su persodinimu susijusių komplikacijų (žr. 4.4 skyrių).

#### Infekcijos

Pagrindžiamojo tyrimo EFC16645 (HERCULES) metu 54,4 % tolebrutinibo vartojusių pacientų pasireiškė infekcijų, 5,2 % atvejų pranešta apie sunkią (3 laipsnio ar sunkesnę) infekciją, palyginti su vartojusiais placebo (2,9 %). Dažniausios infekcinės nepageidaujamos reakcijos buvo COVID-19 (25,5 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (16,9 %). Daugumai šių pacientų simptomai išnyko nenutraukiant tolebrutinibo vartojimo visam laikui. Vis dėlto buvo vienas mirtinas pneumonijos (bakterinės) atvejis negalią turinčiam pacientui (gydymas buvo skirtas pavėluotai), kuris tolebrutinibo 60 mg doze buvo gydomas 1,8 metų (žr. 4.4 skyrių).

#### Petechijos, padidėjusi tendencija atsirasti kraujosruvoms, stiprus menstruacinis kraujavimas, kraujosruvos

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo EFC16645 (HERCULES) metu 2,7 % tolebrutinibo vartojusių pacientų atsirado petechijų, palyginti su 0,3 % vartojusių placebo, o 3,9 % tolebrutinibo vartojusių pacientų atsirado kraujosruvų, palyginti su 1,1 % vartojusių placebo. Klinikinių tyrimų EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ir EFC16034 (GEMINI II) metu 1,5 % tolebrutinibu gydytų pacientų nustatyta padidėjusi tendencija atsirasti kraujosruvoms, palyginti su 0 % placebo vartojusių pacientų ir 0,3 % teriflunomido vartojusių pacientų, o 1,7 % tolebrutinibu gydytų pacienčių pasireiškė stiprus menstruacinis kraujavimas, palyginti su 0,3 % vartojusiųjų placebo ir 1 % vartojusiųjų teriflunomido. 1 % pacienčių, kurioms pasireiškė stiprus menstruacinis kraujavimas, atsirado ir lengva

ar vidutinio sunkumo anemija. Nė vienas iš petechijų, kraujosruvų, stipraus menstruacinio kraujavimo ar kraujosruvų atvejų klinikinių tyrimų metu nebuvo susijęs su trombocitopenija. Dauguma atvejų buvo lengvi. Į tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurie vartojo antikoagulantų ar antitrombocitinių vaistinių preparatų, kuriems 6 mėnesių laikotarpiu iki atrankos buvo pasireiškęs stiprus kraujavimas, kuriems buvo kraujavimo sutrikimų, diagnozuota trombocitų disfunkcija, trombocitų skaičius mažesnis nei 150 000/μl arba kuriems 4 savaitių laikotarpiu iki atrankos buvo atlikta didelės apimties chirurginė operacija (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Sveiki suaugusieji gerai toleravo 240 mg Cenrifki paros dozę, vartotą iki 14 dienų. Tolebrutinibo perdozavimo požymiai ir simptomai nėra nustatyti, o specifinio perdozavimo gydymo nėra. Perdozavusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir skirti tinkamą palaikomąjį gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvaus poveikio imunosupresantai, ATC kodas – L04AA62.

#### Veikimo mechanizmas

Tolebrutinibas pirmiausia yra Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitorius. Nors tikslus mechanizmas, kaip tolebrutinibas sukelia terapinį poveikį gydant išsėtinę sklerozę, nėra iki galo išaiškintas, turima duomenų, paremiančių jo slopinamąjį poveikį B ląstelių, makrofagų ir mikroglijos aktyvinimui periferijoje ir CNS.

#### Farmakodinaminis poveikis

Pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis prisijungimo prie BTK periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse mediana 24 valandų laikotarpiu išliko didesnė nei 90 %, kai sveikiems tiriamiesiems buvo skiriama tolebrutinibo 60 mg paros dozė su maistu.

#### Širdies elektrofiziologija

Tolebrutinibo ir veikliojo metabolito M2 poveikis QTc intervalui buvo vertinamas naudojant koncentracijos ir poveikio QTc modeliavimą, remiantis duomenimis, gautais atliekant 1 fazės tyrimą, kurio metu buvo registruojama aukštos kokybės EKG. Vienkartinė tolebrutinibo dozė iki 300 mg neturėjo poveikio QTc intervalui ar kitiems EKG parametrams.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tolebrutinibo veiksmingumas gydant APIS buvo vertinamas suaugusiems pacientams vieno atsiktinių imčių, dvigubai koduoto, 2 atšakų, placebo kontroliuoto, paralelinių grupių, daugiacentrio, reiškiniais paremto tyrimo EFC16645 (HERCULES) metu, kai taikyto gydymo trukmė buvo įvairi ir svyravo nuo maždaug 24 iki 48 mėnesių.

Iš viso 1 131 pacientas buvo suskirstytas į atsitiktines imtis santykiu 2:1 ir kasdien vartojo arba tolebrutinibo 60 mg (n = 754) arba atitinkamo placebo (n = 377). Visų pacientų (18-60 metų, imtinai) ankstesnė diagnozė buvo recidyvuojanti-remituojanti išsėtinė sklerozė (RRIS), o esama diagnozė buvo APIS ir visiems buvo dokumentuotas negalios progresavimas, stebėtas 12 mėnesių laikotarpiu iki atrankos; pradinis išplėstinės negalios būklės skalės (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) įvertinimas buvo nuo 3 iki 6,5 balo, o per paskutinius mažiausiai 24 mėnesius nebuvo klinikinių atkryčių. Nebuvo nustatyta neįtraukimo kriterijų remiantis magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) metu nustatomu aktyvumu tyrimo pradžioje. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių ALT ar AST aktyvumas arba bendrojo bilirubino koncentracija viršijo VNR daugiau kaip 1,5 karto (nebent tai sukėlė Žilbero (*Gilbert*) sindromas ar su kepenimis nesusijęs sutrikimas) arba šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas viršijo VNR daugiau kaip 2 kartus. Neurologinis įvertinimas buvo atliekamas kas 12 savaičių bei įtarus atkrytį. Galvos smegenų MRT buvo atliekamas tyrimo pradžioje, po to 6, 12, 18, 24, 36 mėnesiais ir vėliau kasmet iki tyrimo pabaigos.

Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos dviejose gydymo grupėse buvo gerai subalansuotos. Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius buvo 48,9 metų; 61,5 % buvo moterys. Laiko nuo RRIS simptomų pasireiškimo mediana buvo 16,2 metų, vidutinis EDSS įvertinimas buvo 5,5. Tyrimo pradžioje 12,7 % pacientų buvo nustatyta viena ar daugiau T1 Gd kaupiančių pažaidų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki patvirtinto negalios progresavimo (PNPr; angl. *confirmed disability progression, CDP*) 6 mėnesių laikotarpiu. Negalios progresavimas buvo apibrėžiamas kaip pradinio EDSS įvertinimo padidėjimas 1,0 balu ar daugiau, kaip pradinis EDSS įvertinimas buvo 5,0 ar mažiau, arba 0,5 balo, jeigu pradinis EDSS įvertinimas buvo didesnis nei 5,0. Negalios progresavimas buvo laikomas patvirtintu, kai EDSS įvertinimo padidėjimas buvo nustatomas reguliaraus suplanuoto vizito metu praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po pradinio dokumentuoto neurologinės būklės pablogėjimo (ir pradinio, ir patvirtinamuoju EDSS įvertinimu), nepasireiškus atkryčių per paskutines 90 dienų. Papildomas baigčių vertinimas apėmė naujų ar padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų atsiradimą, po 3 mėnesių patvirtintą negalios progresavimo sulėtėjimą, patvirtintą negalios sumažėjimą (PNS; angl. *confirmed disability improvement, CDI*) 6 mėnesių laikotarpiu, laiko, per kurį nueinamas 25 pėdų atstumas (angl. *timed 25-foot walk test, T25-FW*) ir atliekamas devynių skylių kaiščių testas (angl. *9-hole peg test, 9-HPT*), padidėjimą 20 % (patvirtinant mažiausiai 3 mėnesių laikotarpiu).

Remiantis laiko iki reiškinio analize, PNPr pasireiškimo 6 mėnesių laikotarpiu rizika tolebrutinibu gydytiems pacientams buvo reikšmingai (31 %) mažesnė nei pacientams, kurie vartojo placebo (žr. 1 paveikslą). Be to, tolebrutinibas reikšmingai sumažino PNPr pasireiškimo 3 mėnesių laikotarpiu riziką (sumažėjimas 24 %). MRT duomenų analizė parodė, kad tolebrutinibu gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai 38 % sumažėjo koreguotas vidutinis naujų ir (arba) padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų skaičius per metus, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Apskritai antrinės vertinamosios baigties „laiko iki išliekančio 9-HPT rodmens padidėjimo 20 % pasireiškimo“ rezultatai nepasiekė statistinio reikšmingumo; „laiko iki išliekančio T25-FW rodmens padidėjimo 20 % pasireiškimo“ ir „PNS 6 mėnesių laikotarpiu“ rezultatai nepasiekė formalaus statistinio reikšmingumo remiantis iš anksto numatyta hierarchine testavimo tvarka.

Išsamesni veiksmingumo rezultatai pateikiami 3 lentelėje, o PNPr 6 mėnesių laikotarpiu *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 1 paveiksle.

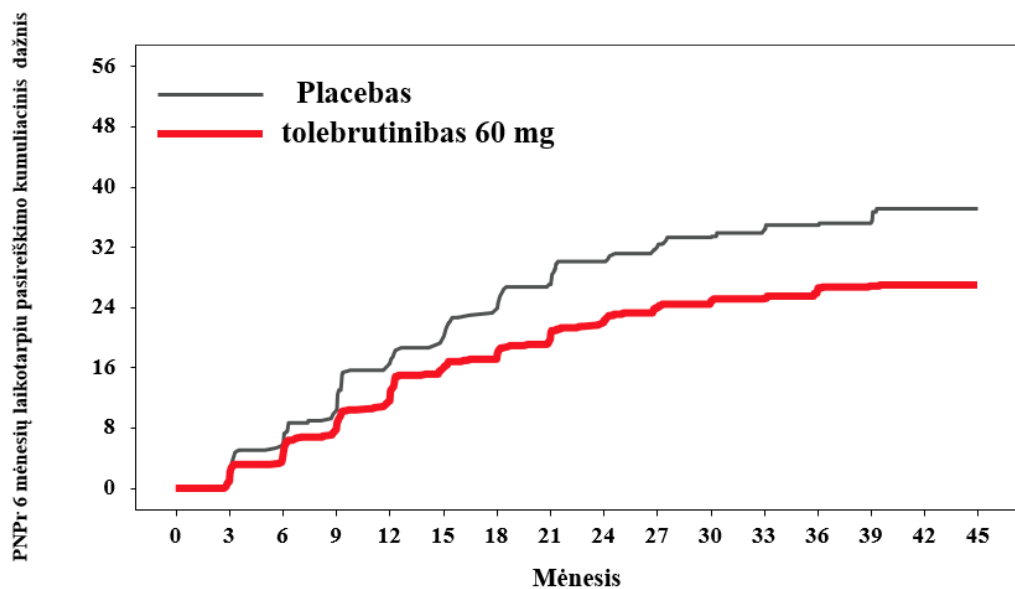
**3 lentelė. Klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys APIS sergantiems suaugusiems pacientams EFC16645 (HERCULES) tyrime**

	<b>Tolebrutinibas 60 mg per parą N = 754</b>	<b>Placebas N = 377</b>
<b>Klinikinės vertinamosios baigtys</b>		
PNPr 6 mėnesių laikotarpiu, pacientų dalis	22,6 %	30,7 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,69 (0,55, 0,88)*	

PNPr 3 mėnesių laikotarpiu, pacientų dalis	27,6 %	34,2 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Išliekantis 9-HPT laiko padidėjimas 20 % ne mažiau kaip 3 mėnesiams, pacientų dalis	19,0 %	19,6 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Išliekantis T25-FW laiko padidėjimas 20 % ne mažiau kaip 3 mėnesiams, pacientų dalis	41,1 %	49,6 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,77 (0,64, 0,92)	
PNS 6 mėnesių laikotarpiu, pacientų dalis	8,6 %	4,5 %
Rizikos santykis (95 % PI)	1,88 (1,10, 3,21)	
<b>MRT vertinamoji baigtis</b>		
Naujos ir (arba) padidėjusios T2 hiperintensinės pažaidos per metus	1,8	2,9
Santykinė rizika (95 % PI)	0,62 (0,43, 0,90)*	

\* Daugialypiškumas kontroliuotas, statistiškai reikšminga

### 1 paveikslas. EFC16645 (HERCULES) tyrimas – PNPr 6 mėnesių laikotarpiu atsiradimo kumuliacinio pasireiškimo dažnio Kaplan-Meier kreivė – ITT populiacija



#### Skaičius pacientų, kuriems yra rizika

Placebas (N=377) 377 367 341 311 280 261 246 218 201 181 156 129 84 59 22 4

tolebrutinibas 60 mg (n = 754) 754 726 696 646 604 561 535 486 455 418 349 278 203 141 67 16

Nustatytas bendras palankus tolebrutinibo poveikis laikui iki PNPr 6 mėnesių laikotarpiu pasireiškimo pacientams, kuriems tyrimo pradžioje Gd kaupiančių pažaidų buvo arba nebuvo nustatyta, nepaisant nustatyto gydomojo poveikio masto skirtumo skaitine reikšme. Tolebrutinibo gydomasis poveikis vertinant laiką iki PNPr 6 mėnesių laikotarpiu pasireiškimo pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo T1 Gd kaupiančių pažaidų (t. y. aktyvi APIS), pogrupyje (N = 142) (rizikos sumažėjimas 65 %, RS 0,35 [95 % PI 0,18, 0,66]), skaitine reikšme buvo stipresnis, palyginti su pacientų, kuriems T1 Gd kaupiančių pažaidų nebuvo (t. y. neaktyvi APIS), pogrupiu (N = 989) (rizikos sumažėjimas 22 %, RS 0,78 [95 % PI 0,60, 1,01]).

Tyrimai EFC16033 (GEMINI I) ir EFC16034 (GEMINI II) buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, dvigubai maskuoti, veikliaisiais vaistiniais preparatais kontroliuoti teriflunomido tyrimai su recidyvuojančia išsėtine skleroze (RIS) sergančiais pacientais. Maždaug 99 % įtrauktų pacientų buvo diagnozuota RRIS ir maždaug 1 % – APIS. Abiejų tyrimų metu nebuvo pasiektas pagrindinis tikslas – įrodyti reikšmingą metams perskaičiuoto recidyvų dažnio (angl. *annualised relapse rates*, ARR)

sumažėjimą, palyginti su teriflunomido poveikiu. Iš anksto numatyta apibendrintų abiejų tyrimų duomenų analizė parodė patvirtinto negalios pasunkėjimo (PNPa; angl. *Confirmed Disability Worsening, CDW*) 6 mėnesių laikotarpiu santykinės rizikos sumažėjimą 29 % vartojant tolebrutinibo, palyginti su teriflunomido vartojimu (RS 0,71 [95 % PI 0,53, 0,95]), kai PNPa reiškinį dažnis 6 mėnesių laikotarpiu buvo 77,9 %, o tai rodo progresavimą, nepriklausantį nuo atkryčių aktyvumo (angl. *progression independent of relapse activity, PIRA*), apibūdinamą kaip patvirtintų atkryčių nebuvimas 90 dienų laikotarpiu prieš negalios pasunkėjimo pasireiškimą arba po jo.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tolebrutinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis išsėtinės sklerozės gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Tolebrutinibo farmakokinetika buvo tirta su sveikais asmenimis ir išsėtine skleroze sergančiais pacientais. Tolebrutinibo vidutinė didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) ir AUC rodmenys didėjo daugiau nei proporcingai dozei, kai ji buvo nuo 5 iki 60 mg, tačiau beveik proporcingai dozei, kai ji buvo nuo 60 iki 300 mg. Vartojant rekomenduojamą 60 mg paros dozę su maistu, tolebrutinibo vidutinė pusiausvyrinė apykaita (variacijos koeficiento [VK] %) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo atitinkamai 29,6 (60 %) ng•val./ml ir 9,94 (62 %) ng/ml, M2 metabolito – atitinkamai 84,6 (62 %) ng•val./ml ir 27,5 (59 %) ng/ml. M2 metabolito ekspozicija kraujyje būna 2,4-6,5 karto didesnė nei pirminės medžiagos ekspozicija, ir jam būdingas į tolebrutinibą panašus kovalentinio jungimosi nanomolių lygyje prie BTK stiprumas.

### Absorbcija

Absolūtus per burną skiriamas tolebrutinibo biologinis prieinamumas po vienkartinės 60 mg dozės pavartojimo per burną su maistu buvo 10,3 %, jis buvo 2 kartus didesnis, palyginti su nustatomu po vartojimo nevalgus. Vienkartinę 60 mg dozę suvartojus pavalgus, tolebrutinibo ekspozicija padidėjo 1,77 karto, o M2 metabolito ekspozicija nepadidėjo. Laiko iki tolebrutinibo ir M2  $C_{max}$  atsiradimo mediana buvo maždaug 1,3 valandos visoms tirtoms populiacijoms.

### Pasiskirstymas

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, tolebrutinibo pasiskirstymo tūris buvo maždaug 255 l. *In vitro* tyrimų duomenimis, tolebrutinibo ir M2 metabolito neprisijungusi dalis buvo atitinkamai 11,1-12,5 % ir 8,65-38 %. Sveikiems asmenims tolebrutinibas ir M2 metabolitas nustatomi smegenų skystyje, o vidutinis koncentracijos smegenų skystyje ir koncentracijos kraujo plazmoje santykis yra atitinkamai iki 1,16 ir 0,45.

### Biotransformacija

Tolebrutinibą daugiausia metabolizuoja CYP2C8 ir mažesne apimtimi CYP3A4. M2 metabolitas iš tolebrutinibo susidaro veikiant tik CYP2C8 ir toliau yra metabolizuojamas daugiausia CYP3A4/5 bei mažesne apimtimi CYP2D6. M2 metabolito ekspozicija kraujyje būna 2,4-6,5 karto didesnė nei pirminės medžiagos ekspozicija, ir jam būdingas į tolebrutinibą panašus kovalentinio jungimosi nanomolių lygyje prie BTK stiprumas.

### Eliminacija

Po vienkartinės iki 300 mg dozės ir kartotinių iki 240 mg dozių pavartojimo galutinis tolebrutinibo ir M2 pusinės eliminacijos laikas buvo panašus (nuo 4,4 iki 7,8 valandos) ir nesvyravo priklausomai nuo dozės po vienkartinio ar kartotinio vartojimo vieną kartą per parą, o po kartotinio vartojimo išmatuojamo kaupimosi nenustatyta.

## Ekskrecija

Po vienkartinės 60 mg radioaktyviu izotopu žymėto tolebrutinibo dozės pavartojimo sveikiems asmenims daugiau kaip 90 % dozės išsiskyrė per 216 valandų, o didžioji dalis (85 %) radioaktyvumo išsiskyrė per 72 valandas. 78 % dozės išsiskyrė su išmatomis, o 14 % dozės išsiskyrė su šlapimu. Nepakitęs tolebrutinibas sudarė 3,8% išsiskyrusios radioaktyvios dozės išmatose, o šlapime jo nenustatyta.

## Charakteristikos ypatingose pacientų grupėse

### Lytis, kūno svoris, rasė ir senyvi žmonės

Remiantis nustatytų farmakokinetikos rodmenų (koncentracijų) aprašomąja statistika, lytis, amžius (18-76 metų ribose), kūno svoris (37-143 kg ribose) ir rasė reikšmingo poveikio tolebrutinibo farmakokinetikai nedarė.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Po vienkartinės 60 mg tolebrutinibo dozės pavartojimo pavalgius tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG mažesnis nei 30 ml/min.) ir kurių nereikėjo gydyti dializėmis, bendrojo ir neprisijungusio tolebrutinibo  $C_{max}$  ir AUC buvo šiek tiek didesni ( $\leq 1,6$  karto), palyginti su asmenų, kurių inkstų funkcija normali, rodmenimis. Bendrojo ir neprisijungusio M2  $C_{max}$  buvo panašios, o AUC buvo šiek tiek didesnis ( $\leq 1,2$  karto). Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra labai nedaug. Tolebrutinibo tyrimų su pacientais, kuriuos būtina gydyti dializėmis, neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Po vienkartinės 60 mg tolebrutinibo dozės pavartojimo per burną po valgio tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, bendrojo ir neprisijungusio tolebrutinibo AUC ir M2 AUC buvo panašūs (skyrėsi nuo 0,87 iki 1,26 karto). Formalių tyrimų vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikiui tolebrutinibo farmakokinetikai iširti neatlikta. Tolebrutinibo draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas kraujo serume VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto, šarminės fosfatazės aktyvumas VNR viršija daugiau kaip 2 kartus (nebent tai galima paaiškinti stabiliu lėtiniu kepenų sutrikimu) ar bendrojo bilirubino koncentracija VNR viršija daugiau kaip 1,5 karto (nebent tai sukėlė Žilbero (*Gilbert*) sindromas ar su kepenimis nesusijęs sutrikimas) (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kartotinių dozių toksinis poveikis

Žiurkėms 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimo metu stebėtas dozę ribojantis *per os* skiriamo tolebrutinibo toksiškumas: poveikis imuninei sistemai (sumažėjęs antigenų atsakas ir padidėjęs jautrumas tiesiosios žarnos parazitams), kraujavimas į įvairius audinius bei organus (įskaitant kraujavimą į akį) ir odos pažeidimai. Mikroskopiniai pokyčiai kasoje (fibrozė, lėtinis uždegimas ir kraujavimai) atitiko rūšiai specifinį toksinį BTK inhibitorių poveikį žiurkių kasai. Apskritai toksinis poveikis stebėtas skiriant mažiausią dozę, atitinkamai 23 ir 29 kartus viršijant nustatomą pusiausvyrinį AUC vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę (DŽRD), žiurkių patinams ir patelėms.

Atlikus specifinį 6 mėnesių trukmės *per os* skiriamo M2 metabolito toksinio poveikio tyrimą su žiurkėmis, nustatytas toksinis poveikis buvo panašus į sukliamą tolebrutinibo, pasireiškiantis skiriant mažiausią M2 dozę, atitinkamai 6 ir 12 kartų viršijant pusiausvyrinį M2 AUC vartojant DŽRD, žiurkių patinams ir patelėms.

2 metų trukmės tolebrutinibo kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu kraujavimas, odos pažeidimai, poveikis imuninei sistemai ir kasos pokyčiai atsirado skiriant mažiausią dozę, atitinkamai

1,2 ir 4,4 karto viršijant pusiausvyrinį AUC vartojant DŽRD, žiurkių patinams ir patelėms. Padažnęjęs gaišimas nustatytas žiurkių patinams, kai ekspozicija 10 kartų viršijo pusiausvyrinį AUC vartojant DŽRD, tai lėmė ankstyva eutanazija dėl sunkaus kraujavimo į akį. Apibendrinant, šie duomenys rodo, kad ilgalaikis tolebrutinibo vartojimas galimai sumažina ekspozicijos, kai pasireiškia toksinis poveikis, ribą iki kliniškai reikšmingo lygio.

9 mėnesių trukmės tolebrutinibo toksinio poveikio tyrimo su šunimis metu daugelyje organų nustatyta nepageidaujamo poveikio nesukėlusį padidėjusį kraujavimo tendenciją, kai pusiausvyrinis AUC vartojant DŽRD buvo viršytas 15 kartų.

#### Galimas genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Remiantis įprastiniais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, tolebrutinibas ir M2 metabolitas neturi genotoksinio ar kancerogeninio potencialo.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkėms ir triušiams tolebrutinibas poveikio reprodukcijai, embriono ir vaisiaus vystymuisi bei vystymuisi iki atsivedimo ir po jo nesukėlė, kai ekspozicija buvo pakankamai didesnė už nustatomą žmogui (pusiausvyrinis AUC vartojant DŽRD buvo viršytas > 100 kartų).

Vis dėlto, tolebrutinibo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimuose su triušiais buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas nevisiškas poliežuvinio kaulo kaulėjimas esant kliniškai reikšmingai M2 metabolito ekspozicijai (pusiausvyrinis M2 AUC vartojant tolebrutinibo DŽRD buvo viršytas < 1,3 karto). Tokio poveikio reikšmė žmonėms nėra žinoma.

Tiesiogiai *per os* skiriamas M2 metabolitas nesukėlė biologiniu požiūriu reikšmingo poveikio vislumui ar vystymuisi iki atsivedimo ir po jo tyrimų su žiurkėmis metu, kai ekspozicija buvo kliniškai reikšminga.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Krospovidonas (A tipo)  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė  
Titano dioksidas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Makrogolis-polietilenglikolis (400)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Poliamido/aliuminio/poli(vinilchlorido) – aliuminio lizdinės plokštelės dėkluose (po 7 arba 28 plėvele dengtas tabletes), kurie supakuoti kartono dėžutėse po 7, 28 ir 98 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Cenrifki pateikiant į kiekvienos valstybės narės rinką registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacines priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa yra skirta sumažinti vaistinio preparato sukkelto kepenų pažeidimo (VPSKP) riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje į rinką tiekiamas Cenrifki, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai, kurie, tikėtina, skirs, išduos ar vartos Cenrifki, turėtų prieigą prie šių mokomųjų rinkinių arba juos gautų:

- Mokomoji medžiaga sveikatos priežiūros specialistams (SPS)
- Mokomoji medžiaga pacientams

## **1. Mokomoji medžiaga SPS**

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS).
- Vaistinių preparatų skiriančio specialisto vadovas.

### **1.1. Vaistinių preparatų skiriančio specialisto vadovas**

**Vaistinių preparatų skiriančio specialisto vadovas** apima toliau išvardytus svarbiausius elementus.

- Kontraindikacijų sąrašas.
- Svarbi informacija apie VPSKP atsiradimo riziką, stebėjimą ir gydymą.
- Bazinė informacija
  - Tolebrutinibo 3 fazės klinikinių tyrimų metu pranešta apie kliniškai reikšmingo VPSKP pasireiškimą, įskaitant vieną pacientą, kuriam pasireiškė kepenų nepakankamumas, prireikė kepenų persodinimo ir vėliau pacientas mirė nuo su persodinimu susijusių komplikacijų.
  - Alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimo kraujo serume dažnis klinikinių tyrimų metu, remiantis PCS informacija.
  - Visi ALT aktyvumo padidėjimo > 20 kartų viršijant viršutinę normos ribą (VNR) ar ALT aktyvumo padidėjimo > 3 kartus viršijant VNR ir kartu bilirubino koncentracijos padidėjimo > 2 kartus viršijant VNR atvejai nustatyti 12 savaičių laikotarpiu nuo gydymo tolebrutinibu pradžios.
  - Stebėjimo kas savaitę pirmųjų 12 savaičių laikotarpiu pagrindimas.
- Gydymo pradėjimas
  - Transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją kraujo serume reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą, tada kas savaitę pirmosiomis 12 savaičių, kas mėnesį 4–12 mėnesiais ir po to kas 6 mėnesius 12–24 gydymo tolebrutinibu mėnesiais.
    - Reikia apsvarstyti papildomo stebėjimo poreikį, kai tolebrutinibas vartojamas kartu su kitais toksinių poveikį kepenims sukelti galinčiais vaistiniais preparatais.
- Gydymo metu
  - Būtina laikytis rekomenduojamų veiksmų (įskaitant gydymo modifikavimą), skirtų transaminazių aktyvumo padidėjimui ir kepenų funkcijos sutrikimą rodantiems simptomams gydyti.
  - Būtina vengti vartoti augalinių preparatų ar maisto papildų, kurie gali sukelti toksinį poveikį kepenims.
- Svarbi informacija, kurią būtina pateikti pacientui.
- Pacientui pateikite paciento vadovą ir informuokite pacientą, kad pakuotėje yra paciento kortelė, kurią pacientas turi visada turėti su savimi gydymo metu.
- Informuokite pacientą apie tai, kaip svarbu transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją kraujo serume tirti prieš pradėdant gydymą, tada kas savaitę pirmosiomis 12 savaičių, kas mėnesį 4–12 mėnesiais ir po to kas 6 mėnesius 12–24 gydymo tolebrutinibu mėnesiais.
- Informuokite pacientą apie VPSKP požymius ir simptomus.
- Informuokite pacientą apie tai, kaip svarbu pranešti vaistinių preparatų skyrusiam specialistui apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą.
- Informuokite pacientą apie tai, kaip svarbu pranešti vaistinių preparatų skyrusiam specialistui apie VPSKP požymius.
- Informuokite pacientą apie tai, kad būtina nedelsiant pranešti vaistinių preparatų skyrusiam specialistui, jeigu praleidžiamas kepenų funkcijos tyrimas.
- Informuokite pacientą, kad gydymo metu būtina vengti vartoti augalinių preparatų ar maisto papildų, kurie gali sukelti toksinį poveikį kepenims

## **2. Mokomoji medžiaga pacientui**

- Pakuotės lapelis
- Paciento vadovas
- Paciento kortelė

## 2.1. Paciento vadovas

Paciento vadovas apima toliau išvardytus svarbiausius elementus.

- Rekomendacija prieš gydymą perskaityti pakuotės lapelį ir paciento vadovą.
- VPSKP pasireiškimo rizikos aprašymas.
- VPSKP požymių ir simptomų aprašymas.
- Aprašymas, kokių veiksmų geriausia imtis pasireiškus VPSKP požymiams ir simptomams.
- Transaminazių aktyvumo ir bilirubino koncentracijos kraujo serume tyrimo prieš pradėdant gydymą, tada kas savaitę pirmąsias 12 savaitių, kas mėnesį 4–12 mėnesiais ir po to kas 6 mėnesius 12–24 gydymo tolebrutinibu mėnesiais svarba ir reikalingumas.
- Nedelsiant pranešti vaistinį preparatą skyrusiam specialistui, jeigu praleidžiamas kepenų funkcijos tyrimas.

## 2.2. Paciento kortelė

Paciento kortelėje (esančioje kiekvienoje pakuotėje, kartu su pakuotės lapeliu) pateikiama informacija yra suderinta su vaistinio preparato informaciniais dokumentais ir apima toliau išvardytus svarbiausius elementus.

- Priminimas pacientui, kad tolebrutinibas gali sukelti sunkių kepenų sutrikimų ir kad būtina griežtai laikytis reguliaraus kepenų funkcijos stebėjimo reikalavimų.
- Galimi simptomai yra nuovargis, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, odos bėrimas ar niežėjimas, apetito ar domėjimosi maistu praradimas, šlapimo patamsėjimas arba odos ar akių pageltimas.
- Jeigu atsiranda kepenų sutrikimų simptomų, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos arba patarimo.
- Įtraukiama kontaktinė vaistą skyrusio gydytojo informacija.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cenrifki 60 mg plėvele dengtos tabletės  
*tolebrutinibum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tolebrutinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

7 plėvele dengtos tabletės  
28 plėvele dengtos tabletės  
98 plėvele dengtos tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEIGU REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEIGU REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/25/2011/001 (7 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/25/2011/002 (28 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/25/2011/003 (98 plėvele dengtos tabletės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cenrifki 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

### DĖKLAS

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cenrifki 60 mg plėvele dengtos tabletės  
*tolebrutinibum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tolebrutinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės  
28 plėvele dengtos tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

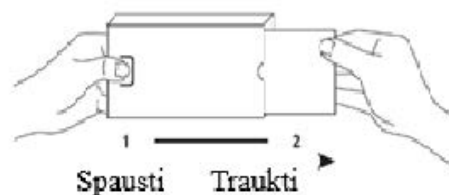
Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

##### Atidarymo instrukcijos

Spauskite žemyn ties „1“ ir tuo pačiu traukite ties „2“.

Spauskite ir laikykite čia.  
Ištraukite lizdinę plokštelę.



#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEIGU REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEIGU REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/25/2011/001 (7 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/25/2011/002 (28 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/25/2011/003 (98 plėvele dengtos tabletės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cenrifki 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cenrifki 60 mg plėvele dengtos tabletės  
*tolebrutinibum*

Vartoti per burną.

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Kalendorinės dienos

Pirmadienis

Antradienis

Trečiadienis

Ketvirtadienis

Penktadienis

Šeštadienis

Sekmdienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**ALIUMINIO FOLIJOS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cenrifki 60 mg plėvele dengtos tabletės  
*tolebrutinibum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## Paciento kortelė

### *Kortelės priekinė pusė*

#### **Paciento kortelė – Cenrifki (tolebrutinibas)**

Šioje kortelėje pateikiama svarbi informacija apie tolebrutinibą. **Visada turėkite šią kortelę su savimi.** Prieš vartojimą atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį ir paciento vadovą.

**Šis vaistas gali sukelti sunkių kepenų sutrikimų.** Gydytojas turės tikrinti, ar gerai veikia Jūsų kepenys. Turės būti atlikti toliau išvardyti kraujo tyrimai:

- **prieš pradėdant gydymą;**
- **vieną kartą kas 7 dienas** pirmąsias 12 savaitių;
- **kas mėnesį** 4–12 mėnesiais;
- **kas 6 mėnesius** 12–24 mėnesiais.

Papildoma saugumo informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

### *Kortelės nugarinė pusė*

#### **Kepenų sutrikimų požymiai ir simptomai**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda tokių simptomų kaip nuovargis, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, odos bėrimas ar niežėjimas, apetito ar domėjimosi maistu praradimas, šlapimo patamsėjimas arba odos ar akių pageltimas.

#### **Kiti vaistai, įskaitant ir maisto papildus**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (ypač galinčių pažeisti kepenis), įskaitant augalinius vaistus bei maisto papildus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Vaistą skyrusio gydytojo vardas ir pavardė: .....

Vaistą skyrusio gydytojo telefono numeris: .....

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Cenrifki 60 mg plėvele dengtos tabletės** tolebrutinibas (*tolebrutinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Cenrifki ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cenrifki
3. Kaip vartoti Cenrifki
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cenrifki
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Cenrifki ir kam jis vartojamas**

Cenrifki sudėtyje yra veikliosios medžiagos tolebrutinibo. Jis yra proteinkinazės inhibitorius, t. y. tam tikra medžiaga, kuri koreguoja imuninės sistemos veikimą.

Cenrifki skiriamas antrinei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti suaugusiesiems, kuriems paskutinių 2 metų laikotarpiu nebuvo jokių ligos atkryčių.

Išsėtinė sklerozė (IS) paveikia centrinę nervų sistemą, ypač galvos ir nugaros smegenų nervus. Sergant IS, imuninė sistema (organizmo apsauginė sistema) veikia netinkamai ir atakuoja apsauginį sluoksnį (vadinamą mielino apvalkalu) aplink nervų ląsteles bei sukelia uždegimą, kuris sutrikdo tinkamą nervų veikimą. Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė (APIS) yra apibūdinama kaip ligos stadija, kuri pasireiškia po pirminio recidyvuojančios IS (RIS) laikotarpio ir kuriai būdingas laipsniškas nuolatinis nervų sistemos funkcijos blogėjimas ir negalios progresavimas.

Nors veikliosios Cenrifki medžiagos tolebrutinibo poveikio mechanizmas nėra iki galo aiškus, manoma, kad jis veikia specifines centrinės nervų sistemos imunines ląsteles, vadinamas B ląstelėmis ir mikroglia. Tikėtina, kad tai mažina imuninių ląstelių aktyvinimą ir neleidžia IS sukelti uždegimo, o tai lėtina ligos progresavimą.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Cenrifki**

##### **Cenrifki vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija tolebrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų sutrikimų;
- jeigu yra labai nusilpusi imuninė sistema (pvz., Jums yra nustatytas įgytas imunodeficito sindromas (AIDS), kaulų čiulpu liga ar sunki infekcija, kuri nėra kontroliuojama).

Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cenrifki:

- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu vartojate arba planuojate vartoti vaistų, kurie gali paveikti kepenis, ypač per pirmąsias 12 gydymo Cenrifki savaitių. Jūsų gydytojui gali reikėti apsvarstyti šių vaistų pakeitimą kitais vaistais;
- jeigu vartojate arba planuojate vartoti augalinių preparatų arba maisto papildų. Kai kurie iš jų gali paveikti kepenis, todėl jų vartoti gydymo Cenrifki metu reikia vengti;
- jeigu yra infekcija, arba jeigu Jūsų organizmas negali kovoti su infekcijomis (žr. 2 skyrių „Infekcijos“);
- jeigu planuojate skiepytis (žr. 2 skyrių „Vakcinacijos“);
- jeigu yra kraujavimo sutrikimas, neseniai buvote operuoti arba Jums planuojama operacija, arba jeigu vartojate vaistų, kurie gali padidinti kraujavimo riziką (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Cenrifki“);
- jeigu yra buvę širdies ritmo sutrikimų, ypač prieširdžių virpėjimas;
- jeigu yra ar anksčiau buvo minčių apie savęs žalojimą ar savižudybę. Jeigu kyla tokių minčių, Jūs (arba Jūsų globėjas) turite nedelsdami kreiptis į gydytoją;
- jeigu vartojate vaistų, kurie gali paveikti Cenrifki kiekį kraujyje (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Cenrifki“).

**Šis vaistas gali sutrikdyti tinkamą kepenų veiklą, ypač per pirmąsias 12 savaitių. Nedelsdami informuokite gydytoją, jeigu atsiranda kepenų sutrikimą rodyti galinčių požymių, tokių kaip:**

- nuovargis;
- pykinimas;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- karščiavimas;
- odos bėrimas ar niežėjimas;
- apetito netekimas ar domėjimosi maistu praradimas;
- šlapimo patamsėjimas;
- odos ar akių pageltimas (gelta).

**Tam, kad sumažintų kepenų sutrikimų pasireiškimo riziką, Jūsų sveikatos priežiūros specialistas nurodys atlikti kraujo tyrimą kepenų būklei patikrinti:**

- prieš pradėdami vartoti šį vaistą;
- po vaisto vartojimo pradžios:
  - vieną kartą kas 7 dienas pirmąsias 12 savaitių;
  - po to vieną kartą per mėnesį 4–12 mėnesiais;
  - po to vieną kartą kas 6 mėnesius 12–24 mėnesiais;
  - po to Jūsų sveikatos priežiūros specialistas Jums patars, kada suplanuoti kitus kraujo tyrimus ir kaip dažnai jie turi būti atliekami.

Jeigu turėjote nutraukti Cenrifki vartojimą dėl nenormalių kepenų funkcijos tyrimų rezultatų arba jeigu gydymas buvo sustabdytas vieneriems metams ar ilgiau, pradėdami vėl vartoti Cenrifki, turite pradėti daryti kraujo tyrimus pirmiau aprašytu grafiku nuo pradžios.

Jeigu praleisite suplanuotą kraujo tyrimą, nedelsdami apie tai informuokite gydytoją ir kiek įmanoma greičiau iš naujo suplanuokite atlikti kraujo tyrimą.

### **Infekcijos**

- Jeigu Jums yra infekcija arba negalite kovoti su infekcijomis, prieš pradėdami vartoti Cenrifki pasitarkite su gydytoju. Cenrifki gali padidinti infekcijų pasireiškimo tikimybę. Jeigu yra aktyvi infekcija, Cenrifki pradėti vartoti negalima, kol infekcija neišnyks.

- Jeigu gydymo Cenrifki metu atsiranda bet kokių infekcijos požymių ar simptomų, pvz., kosulys, karščiavimas, nosies užsikimšimas ar sloga, gerklės skausmas ar galvos skausmas, nedelsdami apie tai informuokite gydytoją. Gydytojas įvertins Jūsų būklę ir, jeigu Jums išsivystys sunki infekcija, gali laikinai sustabdyti gydymą.
- Kartu su Cenrifki vartojami imuninę sistemą susilpninti galintys vaistai (tokie kaip imunosupresantai) gali padidinti infekcijos pasireiškimo riziką (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Cenrifki“). Jeigu gydymo Cenrifki metu turėsite vartoti tokius vaistus, gydytojas Jums patars, kokie veiksmai yra tinkamiausi.

### **Vakcinacijos**

- Pasakykite gydytojui, jeigu neseniai buvote skiepyti bet kokia vakcina arba yra planuojama vakcinacija artimiausiu laiku.
- Gydymo Cenrifki metu būtina vengti skiepytis gyvomis arba gyvomis susilpnintomis vakcinomis, nes gali padidėti infekcijos pasireiškimo tikimybė (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Cenrifki“).
- Jeigu reikia skiepytis gyvomis arba gyvomis susilpnintomis vakcinomis, tai reikia padaryti likus ne mažiau kaip 2 mėnesiams iki gydymo Cenrifki pradžios.
- Cenrifki gali keisti negyvųjų vakcinų poveikį. Gydytojas Jums gali patarti užbaigti visas rekomenduojamas vakcinacijas negyvosiomis vakcinomis prieš gydymo Cenrifki pradžią.

### **Paciento vadovas**

Gydytojas Jums duos paciento vadovą; jame pateikiama svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti gydymiesi Cenrifki. Svarbu perskaityti šį vadovą.

### **Paciento kortelė**

Šioje pakuotėje yra paciento kortelė. Atidžiai perskaitykite šią kortelę ir visada ją turėkite su savimi gydymo metu, kad galėtumėte parodyti bet kuriam kitam sveikatos priežiūros specialistui, dalyvaujančiam Jūsų gydyme.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams. Cenrifki saugumas ir veiksmingumas tokiems pacientams nenustatyti.

### **Kiti vaistai ir Cenrifki**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant receptinius, įsigytus be recepto ir augalinius vaistus bei maisto papildus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Cenrifki gali keisti kai kurių vaistų poveikį, o kai kurie kiti vaistai gali keisti šio vaisto poveikį. Kartu su Cenrifki vartojami vaistai, augaliniai preparatai ar maisto papildai, kurie gali būti kenksmingi kepenims, gali padidinti kepenų pažeidimo pasireiškimo tikimybę (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Ypač svarbu prieš vartojant šį vaistą pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kurį iš toliau išvardytų vaistų.

Vaistai, kurie gali padidinti Cenrifki kiekį kraujyje, todėl gali padidinti šalutinio poveikio pasireiškimo riziką. Tokių vaistų pavyzdžiai yra išvardyti toliau:

- gemfibrozilis – vaistas cholesterolio kiekiui mažinti;
- deferaziroksas – vaistas, vartojamas esant geležies pertekliui;
- letermoviras – vaistas, vartojamas virusinės infekcijos profilaktikai po kaulų čiulpų persodinimo;
- selperkatnibas – vaistas, vartojamas tam tikrų tipų vėžiui gydyti.

Vaistai, kurie gali sumažinti Cenrifki kiekį kraujyje, todėl gali sumažinti Cenrifki veiksmingumą. Tokių vaistų pavyzdžiai yra išvardyti toliau:

- paprastųjų jonažolių preparatai – augaliniai preparatai depresijai gydyti;
- rifampicinas, nafcilinas – antibiotikai, vartojami bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti;
- karbamazepinas, fenitoinas – vaistai, vartojami epilepsijai ir nervų pažeidimo sukeltam

- skausmui gydyti;
- efavirenas, etravirinas – vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti;
- bozentananas – vaistas, vartojamas dideliu kraujospūdžiui plaučiuose gydyti.

Vaistai, kurie gali skystinti kraują, todėl gali padidinti kraujavimo riziką. Tokių vaistų pavyzdžiai yra išvardyti toliau:

- varfarinas, heparinas, apiksabanas, rivaroksabanas, edoksabanas – vaistai, kurie neleidžia susidaryti kraujo krešuliams (antikoagulantai);
- klopidogrelis, tikagreloras, prazugrelis – vaistai, kurie neleidžia sukibti trombocitams (trombocitų funkciją slopinantys vaistai).

Vaistai, kurie gali didinti infekcijos atsiradimo riziką. Tokių vaistų pavyzdžiai yra išvardyti toliau:

- vaistai, kurie gali susilpninti imuninę sistemą – imunosupresantai, tokie kaip mikofenolato mofetilis, ciklofosfamidai ar azatioprinai, taip pat vaistai, skirti uždegimui gydyti, pvz., ligos eigą modifikuojantys antireumatiniai vaistai (LEMAV) arba ilgai vartojami kortikosteroidai (žr. 2 skyrių „Infekcijos“);
- gyvos ir gyvos susilpnintos vakcinos, tokios kaip nuo vėjaraupių, per burną vartojama poliomielito ar į nosį vartojama gripo vakcinos (žr. 2 skyrių „Vakcinacijos“).

Vaistai, kurių kiekis kraujyje vartojant Cenrifki gali padidėti ir dėl to gali padidėti jų šalutinio poveikio rizika. Tokių vaistų kartu su Cenrifki būtina vartoti atsargiai. Tokių vaistų pavyzdžiai yra išvardyti toliau:

- ciklosporinas ir takrolimusas – vaistai, vartojami imuninėms reakcijoms silpninti ir organų atmetimui išvengti;
- digoksinas – vaistas, vartojamas širdies ritmo sutrikimams ar ligoms gydyti.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Informacijos apie Cenrifki vartojimą nėštumo laikotarpiu yra nedaug. Pavojaus dar negimusiam vaikui paneigti negalima. Dėl to Cenrifki nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nežinoma, ar Cenrifki patenka į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams paneigti negalima. Jeigu maitinate ar planuojate maitinti krūtimi, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Kartu su gydytoju turite nuspręsti, ar turite žindyti šio vaisto vartojimo laikotarpiu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Cenrifki poveikis Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

### **Cenrifki sudėtyje yra laktozės**

Cenrifki sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti Cenrifki**

Gydymą Cenrifki turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Cenrifki tiekiamas tabletėmis, kurios vartojamos per burną. Rekomenduojama dozė yra 60 mg vieną kartą per parą, ji vartojama valgant, geriausia kasdien tuo pačiu metu. Gydytojas stebės Jūsų kepenų funkciją prieš gydymą Cenrifki ir jo metu. Priklausomai nuo kepenų funkcijos tyrimų rezultatų,

gydymas gali būti laikinai sustabdytas arba visiškai nutrauktas.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Cenrifki dozę?**

Jeigu pavartojote per daug Cenrifki, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Pamiršus pavartoti Cenrifki**

Dozę išgerkite kiek įmanoma greičiau tą pačią dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Cenrifki**

Nenutraukite Cenrifki vartojimo ir nekeiskite dozės prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

**Cenrifki gali sutrikdyti tinkamą kepenų veiklą** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda tokių simptomų kaip nuovargis, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, odos bėrimas ar niežėjimas, apetito ar domėjimosi maistu praradimas, šlapimo patamsėjimas arba odos ar akių pageltimas.

**Cenrifki gali padidinti infekcijos pasireiškimo tikimybę** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Šis vaistas gali sukelti krūtinės ląstos infekciją (bronchitą) arba plaučių infekciją (pneumoniją). Pasakykite gydytojui, jeigu yra ar atsiranda infekcijos simptomų, tokių kaip kosulys, karščiavimas, nosies užsikimšimas ar sloga, gerklės skausmas ar galvos skausmas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- COVID-19.

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- gripas;
- mažos raudonos ar violetinės dėmės, kurias sukelia kraujavimas į odą (petechijos);
- padidėjusi kraujosruvų atsiradimo tikimybė;
- pilvo skausmas;
- stiprus kraujavimas menstruacijų metu;
- kraujosruvos (mėlynės).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Cenrifki**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, dėklo ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Cenrifki sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra tolebrutinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tolebrutinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, krosopovidonas (A tipo), magnio stearatas, titano dioksidas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis-polietilenglikolis (400) (žr. 2 skyrių „Cenrifki sudėtyje yra laktozės“).

### **Cenrifki išvaizda ir kiekis pakuotėje**

60 mg plėvele dengta tabletė: oranžinės spalvos, lašo formos, 12,7 mm ilgio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „60“.

Vaistas tiekiamas toliau išvardytų dydžių pakuotėmis.

Pakuotė, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės vienoje aliuminio-aliuminio lizdinėje plokštelėje, kuri yra sandariai įpakuota kartoniniame dėkle.

Pakuotė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės dvejose aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse (kiekvienoje yra 14 tablečių), kurios yra sandariai įpakotos kartoniniame dėkle.

Pakuotė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės septyniose aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse (kiekvienoje yra 14 tablečių), kurios yra sandariai įpakotos kartoniniame dėkle.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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.

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>