

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cenrifki 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg tolebrutiniba (*tolebrutinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 140 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Oranžas, piliena formas, 12,7 mm garas tabletes ar iespaidumu “60” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cenrifki ir indicēts pieaugušu pacientu ar sekundāri progresējošu multiplo sklerozi (SPMS) bez recidīviem pēdējo 2 gadu laikā ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi multiplās sklerozes ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 60 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar maltīti. Aknu darbība jākontrolē pirms terapijas un tās laikā (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana paaugstināta aminotransferāžu līmeņa gadījumā

1. tabulā ir apkopoti ieteikumi par devas pielāgošanu un kontroli pacientiem, kuriem terapijas laikā paaugstinās transamināžu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Terapijas pielāgošana un kontrole paaugstināta transamināžu līmeņa gadījumā

Laboratorisko rādītāju novirzes	Terapijas pielāgošana
<ul style="list-style-type: none">ALAT[†] vai ASAT[†] > 3 x un ≤ 5 x NAR[†] ar klīniskiem simptomiem[‡] VAI vienlaicīgi kopējā bilirubīna līmenis > 2 x NAR	<ul style="list-style-type: none">Terapija ir jāpārtrauc.Laboratoriskās analīzes ir jāatkārto ik pēc 2-3 dienām, līdz ALAT vai ASAT līmeņa pazemināšanās tendencei, un jākontrolē vienu reizi nedēļā, līdz ALAT vai ASAT līmenis ir zemāks par 1,5 x NAR.Jāizmeklē iespējamie cēloņi.

<ul style="list-style-type: none"> • ALAT vai ASAT > 5 x NAR 	<p>Ja tiek identificēts cits cēlonis, nevis zāļu izraisīts aknu bojājums (<i>drug-induced liver injury</i>; DILI), ārstēšanas atsākšanu var apsvērt, ja ALAT vai ASAT līmenis pazeminās līdz mazāk nekā 1,5 x NAR. Pēc terapijas atsākšanas, ja ALAT vai ASAT līmenis ir augstāks par 3 x NAR, terapija ir pilnīgi jāizbeidz.</p>
	<p>Ja netiek identificēts cits DILI cēlonis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapija pilnīgi jāizbeidz, ja sākotnēji ir bijis kaut kas no šeit minētā: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALAT vai ASAT vairāk nekā 8 x NAR; ○ ALAT vai ASAT vairāk nekā 5 x NAR ilgāk nekā 2 nedēļas; ○ ALAT vai ASAT vairāk nekā 3 x NAR un kopējā bilirubīna līmenis vairāk nekā 2 x NAR. • Ja nav sasniegti iepriekš minētie kritēriji, ārstēšana jāturpina atbilstoši klīniskām indikācijām.

† ALAT – alanīna aminotransferāze; ASAT – aspartāta aminotransferāze; NAR - normas augšējā robeža.

‡ Nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vai jutīgums vēderā, drudzis, izsitumi, anoreksija, dzelte un/vai eozinofīlija.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista paredzētajā dienas laikā, deva jālieto pēc iespējas ātrāk tajā pašā dienā. Nelietojiet divkāršu devu nākamajā dienā, lai aizvietotu izlaisto devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz novēroto farmakokinētisko koncentrāciju aprakstošo statistiku, deva pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo, lai gan, uzsākot ārstēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība. Tolebrutinibs ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem un pacientiem, kuriem sākotnējais ALAT vai ASAT līmenis serumā ir augstāks nekā 1,5 x NAR, sārmainās fosfatāzes līmenis ir augstāks nekā 2 x NAR (izņemot gadījumus, kad izskaidrojums ir stabili hroniski aknu darbības traucējumi) vai kopējā bilirubīna līmenis ir augstāks nekā 1,5 x NAR (izņemot gadījumus, kuru cēlonis ir Žilbēra sindroms vai ar aknām nesaistīti traucējumi (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti, tādēļ pacientus, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), drīkst ārstēt ar tolebrutinibu tikai tad, ja ieguvums pārsniedz risku, un pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes. Datu par pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Cenrifki drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Cenrifki jālieto ēšanas laikā, vēlams vienā un tai pašā laikā katru dienu. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar sākotnējo ALAT vai ASAT līmeni serumā augstāku nekā 1,5 x NAR, sārmainās fosfatāzes līmeni augstāku nekā 2 x NAR (izņemot gadījumus, kad izskaidrojums ir stabili hroniski aknu darbības traucējumi) vai kopējā bilirubīna līmeni augstāku nekā 1,5 x NAR (izņemot gadījumus, kuru cēlonis ir Žilbēra sindroms vai ar aknām nesaistīti traucējumi) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagu imūndeficītu (piemēram, iegūtu imūndeficīta sindromu (AIDS), kaulu smadzeņu slimību vai smagām, nekontrolētām, aktīvām infekcijām) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu izraisīts aknu bojājums (DILI)

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar Brutona tirozīnkināzes inhibitoriem, tai skaitā ar tolebrutinību, ir ziņots par klīniski nozīmīgu DILI, tai skaitā par akūtu aknu mazspēju, kuras dēļ nepieciešama transplantācija un/vai iestājas nāve (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar esošu aknu slimību un pacientiem, kuri lieto citas hepatotoksiskas zāles, augu izcelsmes līdzekļus vai uztura bagātinātājus, tolebrutinība lietošanas laikā var būt paaugstināts DILI risks. Tolebrutinība vienlaicīgi ar citām hepatotoksiskām zālēm jālieto piesardzīgi, īpaši pirmo 12 lietošanas nedēļu laikā, un, ja iespējams, jāapsver alternatīvi līdzekļi šīm zālēm. Ārstēšanas ar tolebrutinību laikā ir jāizvairās no potenciāli hepatotoksisku augu izcelsmes līdzekļu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Tolebrutinība ir kontrindicēta pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Drošuma pasākumi smaga aknu bojājuma riska pazemināšanai

Tolebrutinība lietošanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem jau ir akūta vai hroniska aknu slimība, kā arī pacientiem, kuriem sākotnējais ALAT vai ASAT līmenis serumā ir augstāks nekā 1,5 x NAR, sārmainās fosfatāzes līmenis ir augstāks nekā 2 x NAR (izņemot gadījumus, kad izskaidrojums ir stabili hroniski aknu darbības traucējumi) vai kopējā bilirubīna līmenis ir augstāks nekā 1,5 x NAR (izņemot gadījumus, kuru cēlonis ir Žilbēra sindroms vai ar aknām nesaistīti traucējumi).

Lai pazeminātu nozīmīgu vai neatgriezenisku DILI risku, jāveic asins analīzes ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmeņa noteikšanai pirms terapijas uzsākšanas, pēc tam vienu reizi nedēļā pirmās 12 nedēļas un vienu reizi mēnesī 4.-12. mēnesī pēc terapijas uzsākšanas. Laikā no 12. līdz 24. mēnesim jākontrolē ik pēc 6 mēnešiem. Pēc tam atbilstoši nepieciešamībai var kontrolēt periodiski. Kontrole vienu reizi nedēļā pēc ārstēšanas pārtraukuma jāatsāk, ja ir paaugstināts transamināžu līmenis vai ārstēšanas pārtraukums ir 1 gadu ilgš vai ilgāks. Terapijas laikā jākontrolē transamināžu un bilirubīna līmenis serumā, īpaši pacientiem, kuriem attīstās par aknu disfunkciju liecinoši simptomi, piemēram, nespēks, slikta dūša, vemšana, sāpes vai jutīgums vēdera labās puses augšējā kvadrantā, drudzis, izsitumi, anoreksija vai dzelte un/vai eozinofīlija. Ja Cenrifki lieto kopā ar citām potenciāli hepatotoksiskām zālēm, jāapsver papildu kontrole. Ja ir aizdomas par tolebrutinība izraisītu DILI, ārstēšana ir jāpārtrauc. Ja tolebrutinība izraisīts aknu bojājums ir maz ticams, jo ir atklāts cits iespējamais cēlonis, var apsvērt terapijas atsākšanu, ja ALAT vai ASAT līmenis pazeminās līdz mazāk nekā 1,5 x NAR. Ja nav atklāti citi DILI cēloņi, terapija ir jāpārtrauc vai pilnīgi jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselības aprūpes speciālistiem ir jāpārzina izglītojošie materiāli par DILI riska pārvaldību, tai skaitā par aknu darbības kontroli. Zāļu nozīmētājiem katram pacientam / aprūpētajam ir jāizsniedz pacienta rokasgrāmata un jāizglīto viņi par to, cik svarīgi ir ievērot plānotās laboratoriskās kontroles analīzes, kādas ir DILI pazīmes un simptomi un kā jārikojas, ja rodas DILI pazīmes. Zāļu parakstītājiem arī jāinformē pacienti par to, ka zāļu iepakojumam ir pievienota pacienta kartīte, kas ārstēšanas laikā vienmēr jānēsā līdzī, lai to būtu iespējams parādīt visiem pārējiem aprūpē iesaistītajiem veselības aprūpes speciālistiem.

Infekcijas

Tolebrutinibs var paaugstināt pacientu uzņēmību pret infekcijām. Pacienti ar aktīvām akūtām vai hroniskām infekcijām, tai skaitā oportunistiskām infekcijām terapiju nedrīkst sākt, kamēr infekcija(-as) nav izzudusi(-šas). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, nekavējoties jānovērtē un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver tolebrutiniba terapijas pārtraukšana un pirms terapijas atsākšanas atkārtoti jānovērtē ieguvums un risks. Tolebrutinibs ir kontraindicēts pacientiem ar smagu imūndeficītu, kaulu smadzeņu slimību vai smagām, nekontrolētām, aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar imūnsupresantiem

Imūnsupresantu un tolebrutiniba vienlaicīgas lietošanas drošums nav pētīts. Taču, lietojot tolebrutinību vienlaicīgi ar imūnsupresantiem, tai skaitā kortikosteroīdiem, ir novēroti augstāki infekciju rādītāji. Lietojot citus imūnsupresantus vienlaicīgi ar tolebrutinību, jāievēro piesardzība. Nav pārliecinošu datu, kas apstiprinātu, ka steroīdu vienlaicīga lietošana simptomātiskai recidīvu ārstēšanai bija saistīta ar paaugstinātu infekciju risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvām novājinātām vai dzīvām vakcīnām drošums pēc ārstēšanas ar tolebrutinību nav pētīts. Taču dzīvu novājinātu vai dzīvu vakcīnu lietošana var būt saistīta ar infekciju risku, tādēļ no tās ir jāizvairās. Ja ir nepieciešamas novājinātas vai dzīvas vakcīnas, tās jāievada vismaz 2 mēnešus pirms tolebrutiniba terapijas uzsākšanas. Tā kā tolebrutiniba darbības mehānisms ietver ietekmi uz B šūnu darbību, tas var ietekmēt imūno atbildes reakciju pret nedzīvām vakcīnām. Ja iespējams, visas saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām atbilstošā vecumā ieteicamās nedzīvās vakcīnas ir jāievada pirms tolebrutiniba terapijas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Asiņošana

Ar tolebrutinību ārstētiem pacientiem ir ziņots par asiņošanas epizodēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Biežāk ziņotie ar asiņošanu saistītie notikumi bija izpausmes uz gļotādām un ādas, tai skaitā petēhijas, sasitumi, palielināta nosliece uz asinsizplūdumu veidošanos un spēcīga menstruālā asiņošana. Lielākā daļa gadījumu bija viegli. Nevieni no asiņošanas gadījumiem nebija saistīti ar trombocitopēniju. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas asiņošanas pazīmes un simptomi, tai skaitā petēhijas, asinsizplūdums un neparasta asiņošana. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem ir ar asiņošanu saistīti traucējumi, kas pazīstami kā trombocītu disfunkcija, trombocītu skaits mazāks par 150 000/ μ l, vai tad, ja tolebrutinību lieto vienlaicīgi ar antikoagulantiem, antiagregantiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jāpalielina asiņošanas pazīmju un simptomu kontroles biežums. Plānojot ķirurģisku iejaukšanos, jāizvērtē ieguvums un risks no tolebrutiniba terapijas pārtraukšanas 3-7 dienas gan pirms, gan pēc procedūras, ņemot vērā operācijas veidu un asiņošanas risku. Atkarībā no asiņošanas smaguma pakāpes jāpārtrauc vai pilnīgi jāizbeidz tolebrutiniba lietošana un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

Ļaundabīgie audzēji

Lietojot tolebrutinību klīniskajos pētījumos, ļaundabīgu slimību risks nepaaugstinājās. Taču ar BTK inhibitoriem ārstētiem onkoloģiskajiem pacientiem ir ziņots par otru primāru ļaundabīgu audzēju, kas visbiežāk ir bijis nemelanomas veida ādas vēzis.

Ātriju mirgošana/plandīšanās

Ar tolebrutinību ārstētiem pacientiem ir ziņots par ātriju mirgošanu/plandīšanos. Pacientiem ar sirds aritmiju anamnēzē, īpaši ātriju mirgošana/plandīšanās, un tiem, kuriem ir ātriju mirgošanas riska faktori (piemēram, sirds mazspēja vai hipertensija), var būt paaugstināts risks. Jākontrolē, vai nerodas ātriju mirgošanas/plandīšanās pazīmes un simptomi, tai skaitā sirdsklauves, reibonis, elpas trūkums vai nepatīkama sajūta krūšu kurvī, un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Pašnāvnieciskas domas un pašnāvības mēģinājums

Cēloņsakarība starp ārstēšanu ar tolebrutinību un paaugstinātu pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājuma risku nav pierādīta, tomēr pacientiem, kuri saņēma tolebrutinību, ir ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājumu gadījumiem. Pacientiem un aprūpētājiem jāiesaka pievērst uzmanību neparastām garastāvokļa vai uzvedības izmaiņām vai pašnāvnieciskām domām, pašnāvības mēģinājumiem vai domām par paškaitējumu un nekavējoties ziņot par šādiem simptomiem veselības aprūpes speciālistiem.

Mijiedarbība ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem

Sagaidāms, ka, lietojot CYP2C8 darbību inhibējošas zāles, paaugstināsies tolebrutinība līmenis un pazemināsies M2 aktīvā metabolīta līmenis. Piesardzības nolūkā jāizvairās no vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP2C8 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A/2C8 induktoriem

Jāizvairās no tolebrutinība lietošanas vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A/2C8 induktoriem. Ja īslaicīgi (<2 nedēļas) jālieto vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A/2C8 induktors, ārstēšanu ar tolebrutinību var turpināt. Tolebrutinība iedarbība šajā laikā var mazināties (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tolebrutinību metabolizē galvenokārt CYP2C8 un mazākā mērā CYP3A4. Aktīvo metabolītu M2 no tolebrutinība veido tikai CYP2C8, un to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5 un mazākā mērā CYP2D6.

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP2C8 inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP2C8 inhibitoru (600 mg gemfibrozila divas reizes dienā), tolebrutinība AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi 8,4 un 5,4 reizes, bet M2 AUC un C_{max} samazinājās attiecīgi 25 un 50 reizes, salīdzinot ar tolebrutinība vienreizēju lietošanu sāta stāvoklī. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru (piemēram, gemfibrozila) vai vidēji spēcīgu CYP2C8 inhibitoru (piemēram, deferaziroksa, letermovīra, selperkatinība) un tolebrutinība vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja ir zināms, ka pacientam ir vāja CYP2C8 metabolisma statuss, jāievēro piesardzība, jo ir iespējamas tolebrutinība un M2 iedarbības izmaiņas.

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A/2C8 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A/2C8 induktoru (600 mg rifampicīna vienu reizi dienā), veselām pētāmajām personām gan tolebrutinība AUC, gan C_{max} samazinājās 6,2 reizes, bet M2 AUC un C_{max}

samazinājās attiecīgi 2,4 un 1,9 reizes. Vidēji spēcīgs CYP3A/2C8 induktors efavirens arī var samazināt tolebrutiniba un M2 metabolīta iedarbību. Jāizvairās no tolebrutiniba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A/2C8 induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli) vai vidēji spēcīgiem CYP3A/2C8 induktoriem (piemēram, bosentānu, efavirensu, etravirīnu, nafcillīnu). Ja īslaicīgi (<2 nedēļas) jālieto vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A/2C8 induktors, ārstēšanu ar tolebrutinību var turpināt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsupresanti

Lietojot citus imūnsupresantus (piemēram, ilgstoši kortikosteroīdus, nebioloģiskus un bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošus pretreimatisma līdzekļus (SMPRL), mikofenolāta mofetilu, ciklofosfamīdu, azatioprīnu) vienlaicīgi ar tolebrutinību, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvām novājinātām vai dzīvām vakcīnām (piemēram, ar *varicella zoster*, perorālu poliomiēlīta un intranazālu gripas vakcīnu) pēc ārstēšanas ar tolebrutinību nav pētīta, un iespējamā infekciju riska dēļ no tās ir jāizvairās. Ārstēšanas ar tolebrutinību laikā nedzīvu vakcīnu efektivitāte var būt samazināta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antiagreganti vai antikoagulanti

Lietojot tolebrutinību vienlaicīgi ar antikoagulantiem (piemēram, varfarīnu, heparīnu, apiksabānu, rivaroksabānu, edoksabānu) vai antiagregantiem (piemēram, klopidogrelu, tikagreloru, prazugrelu), ar asiņošanu saistītu notikumu riska dēļ jāievēro piesardzība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jāpalielina asiņošanas pazīmju un simptomu kontroles biežums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Transportvielu substrāti

Tolebrutinībam ir pierādīta spēja *in vitro* inhibēt transportvielas P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 un MATE1. Ir iespējams zāļu mijiedarbības risks, tādēļ jāievēro piesardzība, ja tolebrutinību lieto vienlaicīgi ar substrātiem, kas ir jutīgi pret P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 vai MATE1 un kam ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, digoksīnu, ciklosporīnu vai takrolīmu.

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A inhibitoru (200 mg itrakonazola dienā), nenovēroja klīniski nozīmīgas tolebrutiniba farmakokinētikas atšķirības. Lietojot 60 mg tolebrutiniba pēc ēšanas kopā ar itrakonazolu (200 mg vienu reizi dienā x 4 dienas), gan tolebrutiniba AUC, gan C_{max} palielinājās 1,88 reizes, bet M2 AUC un C_{max} palielinājās 1,78 reizes. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, tolebrutiniba deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tolebrutiniba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Tolebrutinibs un/vai tā metabolīti šķērsoja trušu placentu. Tolebrutiniba pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti. Tomēr nav pietiekamas informācijas par aktīvā metabolīta M2 ietekmi uz embriju un augļa attīstību, tādēļ nevar izslēgt risku nepiedzimušam bērnam (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus, Cenrifki lietošana nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Informācija par tolerētību vai tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Centrifki ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Tolerētība un tā M2 metabolīta pētījumi ar dzīvniekiem neliecināja par nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Centrifki neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir Covid-19 (25,5 %) un augšējo elpceļu infekcijas (16,9 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija Covid-19 pneimoniya (1,1 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot tolerētību klīniskajos pētījumos, ir norādītas turpmāk 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas	Covid-19 ¹ Augšējo elpceļu infekcijas ¹	Gripa Dziļo elpceļu un plaušu infekcijas ¹
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Palielināta nosliece uz zilumu veidošanos ² Petēhijas Sasitums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā ¹
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Smaga menstruāla asiņošana ²
Izmeklējumi		Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās ³

¹ Ietver vairākus ieteicamos terminus.

² Klīnisko pētījumu EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) un EFC16034 (GEMINI II) apvienotie dati.

³ ALAT līmenis pārsniedz NAR vairāk nekā 3 reizes.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Zāļu izraisīts aknu bojājums (DILI)

Pivotālajā pētījumā EFC16645 (HERCULES) ALAT līmeņa paaugstināšanos vairāk nekā 3 x virs normas augšējās robežas (NAR) novēroja 4,0 % ar tolebrutinibu ārstēto pacientu un 1,6 % pacientu, kuri saņēma placebo. No 754 ar tolebrutinibu ārstētajiem pacientiem 0,5 % ALAT līmenis paaugstinājās vairāk nekā 20 x NAR, un 0,3 % pacientu ALAT līmenis paaugstinājās vairāk nekā 3 x NAR un vienlaicīgi bilirubīna līmenis paaugstinājās vairāk nekā 2 x NAR, visos gadījumos bez citiem DILI cēloņiem un radās trīs mēnešu laikā pēc tolebrutiniba terapijas uzsākšanas. Lielākajai daļai pacientu aknu enzīmu līmenis pēc pilnīgas tolebrutiniba lietošanas izbeigšanas spontāni normalizējās. Vienam pacientam attīstījās aknu mazspēja, kuras dēļ bija nepieciešama aknu transplantācija un vēlāk pēc transplantācijas komplikāciju dēļ bija letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

Pivotālajā pētījumā EFC16645 (HERCULES) 54,4 % pacientu, kuri saņēma tolebrutinibu, radās infekcijas; par smagām (3. vai smagākas pakāpes) infekcijām tika ziņots 5,2 % pacientu, salīdzinot ar tiem, kuri tika ārstēti ar placebo (2,9 %). Biežākās infekcijas, kas radās kā nevēlamas blakusparādības, bija Covid-19 (25,5 %) un augšējo elpceļu infekcijas (16,9 %). Lielākajai daļai šo pacientu simptomi izzuda bez tolebrutiniba lietošanas pilnīgas pārtraukšanas. Taču bija viens letāls (bakteriāls) pneimonijas gadījums pacientam ar invaliditāti, kurš 1,8 gadus tika ārstēts ar 60 mg tolebrutiniba, bet ārstēšanu saņēma novēloti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Petēhijas, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, smaga menstruāla asiņošana, sasitumi

Pivotālajā pētījumā EFC16645 (HERCULES) petēhijas bija 2,7 % ar tolebrutinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,3 % placebo saņēmušo pacientu, un sasitumi bija 3,9 % ar tolebrutinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1,1 % placebo saņēmušo pacientu. Klīniskajos pētījumos EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) un EFC16034 (GEMINI II) lielāka nosliece uz zilumu rašanos bija 1,5 % ar tolebrutinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0 % placebo saņēmušo pacientu un 0,3 % ar teriflunomīdu ārstēto pacientu, un ļoti stipra menstruālā asiņošana bija 1,7 % ar tolebrutinibu ārstēto pacienšu salīdzinājumā ar 0,3 % placebo saņēmušo pacienšu un 1 % ar teriflunomīdu ārstēto pacienšu. 1 % pacienšu ar smagu menstruālu asiņošanu attīstījās arī viegla vai vidēji smaga anēmija. Klīniskajos pētījumos petēhijas, zilumi, smaga menstruālā asiņošana vai sasitumi nebija saistīti ar trombocitopēniju. Lielākā daļa gadījumu bija viegli. No pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuri lietoja antikoagulantus vai antiagregantus, kuriem anamnēzē bija nozīmīga asiņošana 6 mēnešu laikā pirms skrīninga, ar asiņošanu saistīti traucējumi, diagnosticēta trombocītu disfunkcija, trombocītu skaits mazāks par 150 000/μl vai nozīmīga operācija 4 nedēļu laikā pirms skrīninga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Cenrifki panesamība veselām pieaugušām pētāmajām personām, lietojot pa 240 mg dienā līdz 14 dienām ilgi, bija laba. Tolebrutiniba pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav noteikti, un specifiskas ārstēšanas pārdozēšanas gadījumā nav. Pacientus ar pārdozēšanu ir rūpīgi jākontrolē un jānodrošina piemērota atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA62

Darbības mehānisms

Tolebrutinibs galvenokārt ir Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitors. Lai gan precīzs mehānisms, ar kādu tolebrutinibs nodrošina terapeitisku iedarbību MS gadījumā, nav pilnībā izprasts, ir pierādījumi, kas liecina, ka tas inhibē B šūnu, makrofāgu un mikroglijas aktivizāciju perifērijā un CNS.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veselām pētāmajām personām, kuras kopā ar ēdienu saņēma 60 mg tolebrutiniba dienā, BTK saistīšanas līdzsvara koncentrācijas stāvokļa mediāna perifēro asiņu mononukleāro šūnu līmenī 24 stundas saglabājās virs 90 %.

Sirds elektrofizioloģija

Tolebrutiniba un aktīvā metabolīta M2 ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta, izmantojot ar augstas kvalitātes EKG pierakstu iegūto datu par koncentrācijas un ietekmes uz QTc saistību modelēšanu 1. fāzes pētījumā. Lietojot vienreizējas tolebrutiniba devas līdz 300 mg, ietekmes uz QTc intervālu vai citiem EKG rādītājiem nebija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tolebrutiniba efektivitāte SPMS gadījumā pieaugušiem pacientiem tika vērtēta vienā randomizētā, dubultmaskētā, 2 grupu, placebo kontrolētā, paralēlu grupu, daudzcentru, ar notikumiem pamatotā pētījumā EFC16645 (HERCULES) ar dažādu terapijas ilgumu diapazonā no aptuveni 24 līdz 48 mēnešiem.

Kopumā 1131 pacients tika randomizēts attiecībā 2:1, lai saņemtu 60 mg tolebrutiniba dienā (n=754) vai atbilstošu placebo dienā (n=377). Visiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 60 gadiem, ieskaitot) iepriekš bija diagnosticēta recidivējoša remitējoša multiplā skleroze (RRMS), pašlaik bija SPMS diagnoze, dokumentēti pierādījumi par invaliditātes progresēšanu, kas novērota 12 mēnešu laikā pirms skrīninga, sākotnējā stāvoklī paplašinātās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale*; EDSS) rādītājs 3-6,5 un klīnisku recidīvu neesamība vismaz 24 mēnešus. Neviens pacients netika izslēgts, pamatojoties uz aktivitātes atradiMRI sākotnējā stāvoklī. Pacienti ar ALAT, ASAT, kopējā bilirubīna līmeni augstāku par 1,5 x NAR (izņemot gadījumus, kad šā paaugstinājuma cēlonis bija Žilbēra sindroms vai ar aknām nesaistīti traucējumi) vai SF līmeni augstāku par 2 x NAR, tika izslēgti no pētījuma. Neiroloģisku novērtēšanu veica ik pēc 12 nedēļām un iespējamā recidīva laikā. Galvas smadzeņu MRI tika veikts sākotnējā stāvoklī un 6., 12., 18., 24., 36. mēnesī un turpmāk vienu reizi gadā līdz pētījuma beigām.

Demogrāfiskais un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī abās terapijas grupās bija līdzsvarots. Sākotnējā stāvoklī pacientu vidējais vecums bija 48,9 gadi, 61,5 % bija sievietes. Laika kopš RRMS simptomu sākuma mediāna bija 16,2 gadi, un vidējais EDSS punktu skaits bija 5,5. Sākotnējā stāvoklī 12,7 % pacientu bija viens vai vairāki T1 Gd uzkrājoši bojājumi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz 6 mēnešu apstiprinātas invaliditātes progresēšanas (*confirmed disability progression*; CDP) sākumam. Invaliditātes progresēšana bija definēta kā sākotnējā EDSS punktu skaita palielināšanās par 1,0 punktu vai vairāk, ja sākotnējais EDSS punktu skaits bija 5,0 vai mazāks, vai par 0,5 punktiem vai vairāk, ja sākotnējais EDSS punktu skaits bija lielāks par 5,0. Invaliditātes progresēšana tika uzskatīta par apstiprinātu, ja regulārā, plānotā vizītē vismaz 6 mēnešus pēc neiroloģiskas progresēšanas pirmreizējas dokumentēšanas tika pierādīta EDSS punktu skaita palielināšanās, kad gan sākuma, gan apstiprinājuma EDSS novērtējums neliecināja par recidīvu iepriekšējo 90 dienu laikā. Papildu iznākuma rādītāji bija jauni vai progresējoši T2-hiperintensīvi bojājumi, invaliditātes progresēšanas palēnināšanās, kas apstiprināta pēc 3 mēnešiem, apstiprināta invaliditātes mazināšanās (*confirmed disability improvement*; CDI) pēc 6 mēnešiem un 25 pēdu (aptuveni 7,6 metru) iešanas laika testa (*timed 25-foot walk test*; T25-FW) un 9 tapiņu testa (*9 hole peg test*; 9-HPT) rezultāta palielināšanās, kas apstiprināta vismaz 3 mēnešus.

Pamatojoties uz laika līdz notikumam analīzi, ar tolebrutinību ārstētajiem pacientiem 6 mēnešu CDP risks bija nozīmīgi pazeminājies par 31 %, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu). Tolebrutinibs arī nozīmīgi pazemināja 3 mēnešu CDP risku par 24 %. MRI analīze pierādīja, ka ar tolebrutinību ārstētiem pacientiem koriģētais jaunu un/vai progresējošu T2-hiperintensīvu bojājumu vidējais skaits gada laikā bija nozīmīgi samazinājies par 38% salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem. Kopumā sekundārā mērķa kritērija “laiks līdz noturīgai 9-HPT vērtējuma palielināšanai par 20 %” rezultāti nesasniedza statistisku ticamību; “laiks līdz noturīgai T25-FW vērtējuma palielināšanai par 20 % vismaz 3 mēnešus” un “6 mēnešu CDI”, pamatojoties uz iepriekš definētu hierarhisku testēšanas secību, nesasniedza statistisku ticamību.

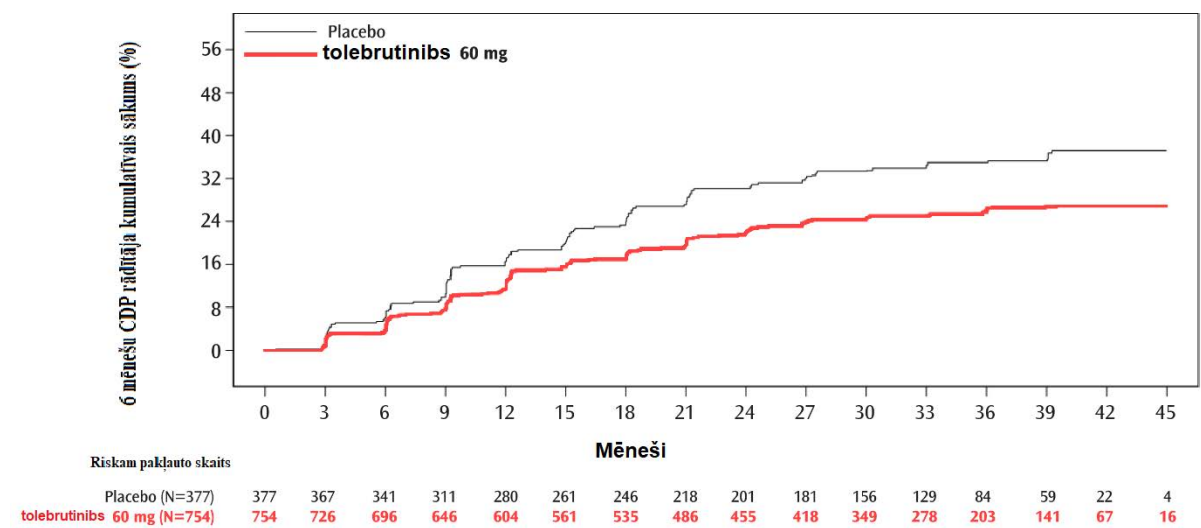
Sīkāki efektivitātes rezultāti ir norādīti 3. tabulā, un 6 mēnešu CDP *Kaplan-Meier* līknes ir norādītas 1. attēlā.

3. tabula. Klīniskie un MRI mērķa kritēriji pieaugušiem SPMS pacientiem pētījumā EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinibs 60 mg dienā N = 754	Placebo N = 377
Klīniskie iznākumi		
6 mēnešu CDP, pacientu īpatsvars	22,6 %	30,7 %
Riska attiecība (95 % TI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3 mēnešu CDP, pacientu īpatsvars	27,6 %	34,2 %
Riska attiecība (95 % TI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Noturīga 9-HPT rezultāta palielināšanās par 20 % vismaz 3 mēnešus, pacientu īpatsvars	19,0 %	19,6 %
Riska attiecība (95 % TI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Noturīga T25-FW rezultāta palielināšanās par 20 % vismaz 3 mēnešus, pacientu īpatsvars	41,1 %	49,6 %
Riska attiecība (95 % TI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6 mēnešu CDI, pacientu īpatsvars	8,6 %	4,5 %
Riska attiecība (95 % TI)	1,88 (1,10; 3,21)	
MRI mērķa kritērijs		
Jaunu un/vai progresējošu T2-hiperintensīvu bojājumu skaits gada laikā	1,8	2,9
Relatīvais risks (95 % TI)	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Kontrolēts attiecībā uz daudzveidību, statistiski nozīmīgs.

1. attēls. Pētījums EFC16645 (HERCULES) – 6 mēnešu CDP sākuma kumulatīvā sastopamības rādītāja Kaplan-Meier līkne - ITT populācija



Lai gan, vērtējot pēc laika līdz 6 mēnešu CDP sākumam, ārstēšanas rezultātu vērtības skaitliski atšķirās pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija vai nebija Gd uzkrājoši T1 bojājumi, kopumā tika pierādīts tolebrutiniba iedarbības ieguvums. Tolebrutiniba iedarbības ieguvums attiecībā uz laiku līdz 6 mēnešu CDP sākumam pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā stāvoklī bija Gd uzkrājoši T1 bojājumi (t.i., aktīva SPMS) (n = 142) (risks pazemināšanās par 65 %, RA = 0,35; 95 % TI 0,18–0,66), bija skaitliski lielāks nekā pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā stāvoklī nebija Gd uzkrājošu T1 bojājumu (t.i., neaktīva SPMS) (n = 989) (risks pazemināšanās par 22 %, RA = 0,78; 95 % TI 0,60–1,01).

Pētījumi EFC16033 (GEMINI I) un EFC16034 (GEMINI II) bija randomizēti, dubultmaskēti, dubultslēpti, aktīvi kontrolēti teriflunomīda pētījumi pacientiem ar recidivējošu multiplo sklerozi (RMS). Aptuveni 99 % iekļauto pacientu bija diagnosticēta RRMS un aptuveni 1 % - SPMS. Abos pētījumos netika sasniegts primārais mērķis – pierādīt nozīmīgu ikgadējo recidīva rādītāju (*annualised relapse rates*; ARR) uzlabošanu salīdzinājumā ar teriflunomīdu. Abu pētījumu apvienoto datu iepriekš definētā analīze liecināja, ka tolebrutinibs 6 mēnešu apstiprinātas invaliditātes progresēšanas (*Confirmed Disability Worsening*; CDW) relatīvo risku pazemināja par 29 % salīdzinājumā ar teriflunomīdu (RA = 0,71 [95 % TI 0,53; 0,95]) ar 77,9 % 6 mēnešu CDW notikumiem, kas liecināja par progresēšanu neatkarīgi no recidīva aktivitātes (*progression independent of relapse activity* – PIRA), kas definēta kā apstiprinātu recidīvu neesamība 90 dienu laikā pirms vai pēc invaliditātes progresēšanas sākuma.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus tolebrutinībam visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tolebrutiniba farmakokinētika tika pētīta veselām pētāmajām personām un pacientiem ar MS. Lietojot devas diapazonā no 5 mg līdz 60 mg, tolebrutiniba vidējās maksimālās koncentrācijas plazmā (C_{max}) un AUC vērtības palielinājās vairāk nekā proporcionāli devai, bet diapazonā no 60 mg līdz 300 mg - gandrīz proporcionāli devai. Lietojot ieteicamo devu 60 mg dienā kopā ar maltīti, tolebrutiniba vidējā līdzsvara koncentrācijas stāvokļa (variāciju koeficients (VK), %) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija attiecīgi 29,6 (60 %) ng•h/ml un 9,94 (62 %) ng/ml, bet M2 metabolītam attiecīgi 84,6 (62 %) ng•h/ml un 27,5 (59 %) ng/ml. M2 metabolīts cirkulē asinsritē, un tā iedarbība ir 2,4–6,5 reizes lielāka nekā pamatsavienojumam, un tam piemīt tolebrutinībam līdzīga kovalenta saistīšanās spēja ar BTK nanomolārā līmenī.

Uzsūkšanās

Tolebrutiniba absolūtā perorālā biopieejamība pēc vienreizējas 60 mg devas iekšķīgas lietošanas kopā ar maltīti bija 10,3 % un 2 reizes lielāka nekā pēc lietošanas tukšā dūšā. Lietojot vienreizēju 60 mg devu iekšķīgi pēc ēšanas, tolebrutiniba iedarbība palielinājās 1,77 reizes, bet M2 metabolīta iedarbība nepalielinājās. Laika līdz tolebrutiniba un M2 C_{max} sasniegšanai mediāna visās pētītajās populācijās bija aptuveni 1,3 stundas.

Izkliede

Tolebrutiniba izklijas tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija aptuveni 255 l. Tolebrutiniba un M2 *in vitro* nesaistītā frakcija bija attiecīgi diapazonā no 11,1 % līdz 12,5 % un no 8,65 % līdz 38 %. Veselām pētāmajām personām tolebrutinibs un M2 metabolīts tiek konstatēts cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ), un vidējā attiecība starp koncentrāciju CSŠ un plazmā bija attiecīgi līdz 1,16 un 0,45.

Metabolisms

Tolebrutinibu metabolizē galvenokārt CYP2C8 un mazākā mērā CYP3A4. M2 metabolītu no tolebrutiniba veido tikai CYP2C8, un to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5 un mazākā mērā CYP2D6. M2 cirkulē asinsritē, un tā iedarbība ir 2,4-6,5 reizes lielāka nekā pamatsavienojumam, un tam piemīt tolebrutinibam līdzīga kovalenta saistīšanās spēja ar BTK nanomolārā līmenī.

Eliminācija

Pēc vienreizēju līdz 300 mg devu un pēc atkārtotu līdz 240 mg devu lietošanas tolebrutiniba un M2 terminālie eliminācijas pusperiodi bija līdzīgi (4,4-7,8 stundas) un nemainījās atkarībā no devas pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas vienu reizi dienā, bez izmērāmas uzkrāšanās pēc atkārtotas lietošanas.

Ekskrēcija

Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas tolebrutiniba 60 mg devas lietošanas veselām pētāmajām personām vairāk nekā 90 % devas izdalījās 216 stundu laikā, lielākā daļa (85 %) radioaktivitātes izdalījās 72 stundu laikā. 78 % devas atklāja fēcēs un 14 % devas atklāja urīnā. Neizmainīts tolebrutinibs veidoja 3,8 % no radioaktīvi iezīmētās izkārņojumos izvadītās devas un netika konstatēts urīnā.

Īpašības specifiskās pacientu grupās

Dzimums, ķermeņa masa, rase un gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz pacientiem novēroto farmakokinētisko koncentrāciju aprakstošo statistiku, dzimums, vecums (diapazonā no 18 līdz 76 gadiem), ķermeņa masa (diapazonā no 37 līdz 143 kg) un rase nozīmīgi neietekmēja tolebrutiniba farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienreizējas tolebrutiniba 60 mg devas iekšķīgas lietošanas sāta stāvoklī pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ mazāks par 30 ml/min), kurām nebija nepieciešama dialīze, kopējā un nesaistītā tolebrutiniba C_{max} un AUC dalībniekiem bija nedaudz ($\leq 1,6$ reizes) lielāks nekā pētāmajām personām ar normālu nieru darbību. Kopējā un nesaistītā M2 C_{max} bija līdzīga, bet AUC bija nedaudz lielāks ($\leq 1,2$ reizes). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti. Tolebrutinibs nav pētīts pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienreizējas tolebrutiniba 60 mg devas iekšķīgas lietošanas sāta stāvoklī pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem kopējā un nesaistītā tolebrutiniba AUC un M2 AUC bija līdzīgs

(0,87-1,26 reizes). Specifiski pētījumi, lai novērtētu vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz tolebrutiniba farmakokinētiku, nav veikti. Tolebrutinibs ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT līmenis serumā sākotnējā stāvoklī ir augstāks nekā 1,5 x NAR, sārmainās fosfatāzes līmenis ir augstāks nekā 2 x NAR (izņemot gadījumus, kad izskaidrojums ir stabili hroniski aknu darbības traucējumi) vai kopējā bilirubīna līmenis ir augstāks nekā 1,5 x NAR (izņemot gadījumus, kuru cēlonis ir Žilbēra sindroms vai ar aknām nesaistīti traucējumi) (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Iekšķīgi lietota tolebrutiniba 6 mēnešu toksicitātes pētījumā žurkām novēroja devu ierobežojošu toksicitāti, kas izpaudās kā ietekme uz imūno sistēmu (samazināta antigēna atbildes reakcija un lielāka uzņēmība pret rektāliem parazītiem), dažādu audu un orgānu asiņošana (arī intraokulāra asiņošana) un ādas bojājumi. Mikroskopiskas atrades aizkuņģa dziedzerī (fibroze, hronisks iekaisums un asiņošana) korelēja ar sugai specifisko BTK inhibitoru toksisko ietekmi uz aizkuņģa dziedzeri žurkām. Kopumā toksicitāte žurku tēviņiem un mātītēm tika novērota pēc mazākās devas lietošanas, kas atbilst attiecīgi 23 un 29 reizēm lielākai līdzsvara koncentrācijas stāvokļa AUC pēc maksimālās ieteicamās devas (*maximum recommended human dose*, MRHD) lietošanas cilvēkiem.

Īpašā 6 mēnešu toksicitātes pētījumā ar M2 metabolīta perorālu lietošanu žurku tēviņiem un mātītēm novēroja līdzīgu toksicitāti kā lietojot mazāko tolebrutiniba devu, kas atbilst 6 un 12 reizes lielākam līdzsvara koncentrācijas stāvokļa AUC pēc tolebrutiniba MRHD lietošanas.

2 gadus ilgā tolebrutiniba kancerogenitātes pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm novēroja asiņošanu, ādas bojājumus, ietekmi uz imūno sistēmu un atrades aizkuņģa dziedzerī pēc mazākās devas lietošanas, kas atbilst 1,2 un 4,4 reizes lielākam līdzsvara koncentrācijas stāvokļa AUC pēc MRHD lietošanas. Ja iedarbība 10 reizes pārsniedza līdzsvara koncentrācijas stāvokļa AUC pēc MRHD lietošanas, žurku tēviņiem palielinājās mirstība, īpaši priekšlaicīgas eitanāzijas rezultātā smagas intraokulāras asiņošanas dēļ. Kopumā šī atrade liecina, ka ilgstoša ārstēšana ar tolebrutinību pazemina toksicitāti izraisošas iedarbības robežvērtību līdz klīniski nozīmīgai.

9 mēnešu ilgā tolebrutiniba toksicitātes pētījumā ar suņiem novēroja nevēlamu ietekmi nesasniesi nosliece uz vairāku orgānu asiņošanu, ja AUC bija vismaz 15 reizes lielāks nekā pēc MRHD lietošanas.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Pamatojoties uz standarta *in vitro* un *in vivo* pētījumiem, tolebrutiniba vai tā metabolīta M2 genotoksicitāte vai kancerogenitāte nav novērota.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Pēc tolebrutiniba iedarbību, kas pietiekami pārsniedz iedarbību cilvēkam (līdzsvara koncentrācijas stāvoklī AUC > 100 reizes lielāks nekā pēc MRHD lietošanas), toksiska ietekme uz žurku reproduktivitāti, kā arī embrija, augļa, prenatalo un postnatālo attīstību nav novērota.

Tomēr no devas atkarīgu nepilnīgu mēles kaula pārkaulošanos novēroja trušiem pēc klīniski nozīmīgas metabolīta M2 iedarbības tolebrutiniba embriofetālās attīstības pētījumā (līdzsvara koncentrācijas stāvoklī M2 AUC < 1,3 reizes lielāks nekā pēc tolebrutiniba MRHD lietošanas). Nozīme cilvēkam nav zināma.

Fertilitātes vai prenatalās un postnatalās attīstības pētījumos ar žurkām pēc tiešas metabolīta M2 perorālas ievadīšanas klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā, bioloģiski nozīmīgu ietekmi nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
A tipa krospovidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols - polietilēnglikols (400)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/poli(vinilhlorīda) - alumīnija blisteri futrāļos (7 vai 28 apvalkotās tabletes) un kastītēs pa 7, 28 un 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2011/001

EU/1/25/2011/002

EU/1/25/2011/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Cenrifki laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir mazināt zāļu izraisīta aknu bojājuma (DILI) risku.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kuras tirgū ir pieejams Cenrifki, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, kuri varētu nozīmēt, izsniegt vai lietot Cenrifki, būtu pieejams/izsniegts šāds izglītojošās informācijas komplekts:

- izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem (VAS);
- izglītojošie materiāli pacientiem.

1. Izglītojošie materiāli VAS:

- zāļu apraksts (ZA);
- ārsta rokasgrāmata.

1.1. Ārsta rokasgrāmata:

ārsta rokasgrāmata ietver šādus galvenos elementus:

- kontraindikāciju saraksts;
- nozīmīga informācija par DILI risku, tā kontroli un pārvaldību:
 - pamatinformācija:
 - o tolebrutiniba 3. fāzes klīniskajos pētījumos ir ziņots par klīniski nozīmīgu DILI, tai skaitā par vienu pacientu, kuram attīstījās aknu mazspēja, kuras dēļ bija nepieciešama transplantācija, un kurš pēc tam nomira pēc transplantācijas komplikācijas dēļ;
 - o paaugstināta alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa serumā sastopamība klīniskajos pētījumos, saskaņā ar informāciju ZA;
 - o visi gadījumi, kad ALAT līmenis paaugstinājās >20 x virs normas augšējās robežas (NAR) vai ALAT līmeņa paaugstināšanās >3 x NAR ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos >2 x NAR, radās 12 nedēļu laikā pēc tolebrutiniba terapijas uzsākšanas;
 - o kontroles vienu reizi nedēļā pirmajās 12 nedēļās pamatojums;
 - terapijas uzsākšana:
 - o transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis serumā jānosaka pirms terapijas uzsākšanas, pēc tam vienu reizi nedēļā pirmās 12 nedēļas, vienu reizi mēnesī 4.-12. mēnesī, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem 12.-24. tolebrutiniba terapijas mēnesī:
 - ~ ja tolebrutinību lieto kopā ar citām potenciāli hepatotoksiskām zālēm, jāapsver papildu kontrole;
 - terapijas laikā:
 - o ieteicamā rīcība (tai skaitā terapijas pielāgošana) paaugstinātu transamināžu līmeņa un simptomu, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, ārstēšanai;
 - o izvairīšanās no augu valsts līdzekļu vai uztura bagātinātāju ar iespējamu hepatotoksicitāti lietošanas;
- svarīga informācija, kas jādara zināma pacientam:
 - pacientam jāizsniedz pacienta rokasgrāmata un jāinformē par to, ka zāļu iepakojumā ir pacienta kartīte un ka tā ārstēšanas laikā vienmēr jānēsā līdzī;
 - pacients ir jāizglīto par to, cik svarīgi ir noteikt transamināžu un kopējā bilirubīna līmeni serumā pirms terapijas uzsākšanas, pēc tam vienu reizi nedēļā pirmās 12 nedēļas, vienu reizi mēnesī 4.-12. mēnesī, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem 12.-24. tolebrutiniba terapijas mēnesī;
 - pacients ir jāizglīto par DILI pazīmēm un simptomiem;
 - pacients ir jāizglīto par to, cik svarīgi ir brīdināt zāļu nozīmētāju, ja ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
 - pacients ir jāizglīto par to, cik svarīgi ir brīdināt zāļu nozīmētāju, ja ir radušās DILI pazīmes;
 - pacients ir jāizglīto par to, ka nekavējoties jāinformē zāļu nozīmētājs, ja ir izlaists aknu funkcionālais tests;
 - pacients ir jāizglīto par to, ka jāizvairās no augu valsts līdzekļu vai uztura bagātinātāju ar iespējamu hepatotoksicitāti lietošanas.

2. Izglītojošie materiāli pacientiem

- Lietošanas instrukcija.
- Pacienta rokasgrāmata.
- Pacienta kartīte.

2.1. Pacienta rokasgrāmata

Pacienta rokasgrāmata ietver šādus galvenos elementus:

- ieteikumu pirms terapijas uzsākšanas izlasīt lietošanas instrukciju un pacienta rokasgrāmatu;

- DILI riska aprakstu;
- DILI pazīmju un simptomu aprakstu;
- labākās rīcības aprakstu DILI pazīmju un simptomu gadījumā;
- transamināžu un kopējā bilirubīna līmeņa serumā noteikšanas nozīmība un nepieciešamība pirms terapijas uzsākšanas, pēc tam vienu reizi nedēļā pirmās 12 nedēļas un vienu reizi mēnesī 4.-12. mēnesī, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem 12.-24. tolebrutiniba terapijas mēnesī;
- nepieciešamību nekavējoties informēt zāļu nozīmētāju, ja ir izlaists aknu funkcionālais tests.

2.2. Pacienta kartīte

Pacienta kartītē (pievienota katram iepakojumam kopā ar lietošanas instrukciju) jābūt šādiem galvenajiem elementiem:

- atgādinājums pacientam, ka tolebrutinibs var izraisīt nopietnus aknu darbības traucējumus un stingri jāievēro regulāra aknu darbības kontrole;
- simptomi var būt šādi: nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, izsitumi uz ādas vai nieze, ēstgribas vai intereses par ēdienu zudums, tumšs urīns vai ādas un acu dzelte;
- nepieciešamība nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības vai konsultācijas, ja rodas aknu darbības traucējumu simptomi;
- iekļauta zāļu parakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cenrifki 60 mg apvalkotās tabletes
tolebrutinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg tolebrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2011/001 (7 apvalkotās tabletes)
EU/1/25/2011/002 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/25/2011/003 (98 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cenrifki 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cenrifki 60 mg apvalkotās tabletes
tolebrutinibum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 60 mg tolebrutiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

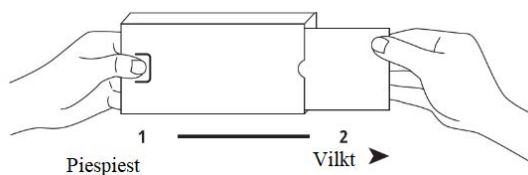
Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Norādījumi par atvēršanu:

Piespiediet vietā, kas apzīmēta ar ciparu 1, un vienlaicīgi velciet aiz vietas, kas apzīmēta ar ciparu 2.

Piespiest un turēt šeit.
Izvelciet blisteri.



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2011/001 (7 apvalkotās tabletes)
EU/1/25/2011/002 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/25/2011/003 (98 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cenrifki 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cenrifki 60 mg apvalkotās tabletes
tolebrutinibum

Iekšķīgai lietošanai.

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Kalendāra dienas

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA ALUMĪNIJA FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cenrifki 60 mg apvalkotās tabletes
tolebrutinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pacienta kartīte

Kartītes priekšpuse

Pacienta kartīte – Cenrifki (tolebrutinibs)

Šī kartīte satur svarīgu informāciju par tolebrutinību. **Nēsājiet to vienmēr līdzi.**
Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet lietošanas instrukciju un pacienta rokasgrāmatu.

Šo zāļu lietošana var izraisīt nopietnus aknu darbības traucējumus. Ārstam ir jāpārbauda, vai Jūsu aknas darbojas pareizi. Jums ir jāveic šādas asins analīzes:

- **pirms ārstēšanas uzsākšanas;**
- **ik pēc 7 dienām** pirmajās 12 nedēļās;
- **vienu reizi mēnesī** 4.–12. mēnesī;
- **ik pēc 6 mēnešiem** 12.–24. mēnesī.

Papildu informāciju par drošumu skatīt lietošanas instrukcijā.

Kartītes aizmugure

Aknu darbības traucējumu pazīmes un simptomi:

nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir tādi simptomi kā nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, izsitumi uz ādas vai nieze, ēstgribas vai intereses par ēdienu zudums, tumšs urīns vai arī ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā.

Citas zāles, tai skaitā uztura bagātinātāji:

informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu par visām zālēm, kuras lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot, īpaši par tām, kas var ietekmēt aknas, tai skaitā augu izcelsmes līdzekļiem un uztura bagātinātājiem. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu.

Ārsta, kurš nozīmējis zāles, vārds un uzvārds:

Ārsta, kurš nozīmējis zāles, tālruna

numurs.....

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cenrifki 60 mg apvalkotās tabletes *tolebrutinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cenrifki un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cenrifki lietošanas
3. Kā lietot Cenrifki
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cenrifki
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cenrifki un kādam nolūka to lieto

Cenrifki satur aktīvo vielu tolebrutinību. Tas ir proteīnkināzes inhibitors – tāda veida viela, kas pielāgo imūno sistēmu.

Cenrifki lieto pieaugušajiem, lai ārstētu sekundāri progresējošu multiplo sklerozi (SPMS), ja viņiem nav bijuši recidīvi pēdējo 2 gadu laikā.

Multiplā skleroze (MS) skar centrālo nervu sistēmu, īpaši galvas smadzeņu un muguras smadzeņu nervus. MS gadījumā imūnā sistēma (organisma aizsargsistēma) darbojas nepareizi un uzbrūk nervu šūnu aizsargslānim (ko sauc par mielīna apvalku) un izraisa iekaisumu, pārtraucot nervu pilnvērtīgu darbību. Sekundāra progresējoša multiplā skleroze (SPMS) tiek aprakstīta kā slimības stadija, kas seko pēc recidivējošas MS (RMS) sākotnējā perioda un kam ir raksturīga pakāpeniska, stabila neiroloģiskās funkcijas pasliktināšanās un invaliditātes progresēšana.

Lai gan veids, kādā darbojas Cenrifki aktīvā viela tolebrutinibs, nav pilnīgi izprasts, tiek uzskatīts, ka tas vēršas pret specifiskām imūnās sistēmas šūnām centrālajā nervu sistēmā, kas zināmas kā B šūnas un mikroglīja. Sagaidāms, ka tas samazinās imūnās sistēmas aktivizēšanos un novērsīs MS izraisītu iekaisumu, tādējādi palēninot slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Cenrifki lietošanas

Nelietojiet Cenrifki šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tolebrutinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir ļoti novājināta imūnā sistēma (piemēram, ja Jums ir iegūtā imūndeficīta sindroms (AIDS), kaulu smadzeņu slimība vai smagas nekontrolētas infekcijas).

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo zāļu lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cenrifki lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jūs lietojat vai plānojat lietot citas zāles, kas var ietekmēt aknas, īpaši Cenrifki terapijas pirmo 12 nedēļu laikā. Ārstam var būt jāapsver šīm zālēm alternatīvi līdzekļi;
- ja Jūs lietojat vai plānojat lietot augu izcelsmes līdzekļus vai uztura bagātinātājus. Daži no tiem, iespējams, var ietekmēt aknas, un Jums ir jāizvairās no to lietošanas Cenrifki lietošanas laikā;
- ja Jums ir infekcija, vai arī Jūs nespējat cīnīties ar infekcijām (skatīt 2. punktu "Infekcijas");
- ja Jums tiek plānota vakcinācija (skatīt 2. punktā "Vakcinācija");
- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi, nesen bijusi vai tiek plānota operācija vai arī Jūs lietojat zāles, kas var paaugstināt asiņošanas risku (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Cenrifki");
- ja Jums agrāk ir bijusi neritmiska sirdsdarbība, īpaši priekškambaru mirgošana;
- ja Jums ir vai ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja rodas šādas domas, Jums (vai Jūsu aprūpētājam) nekavējoties jāsazinās ar ārstu;
- ja Jūs lietojat zāles, kas var ietekmēt Cenrifki līmeni asinīs (skatīt 2. punktā "Citas zāles un Cenrifki").

Šīs zāles var izraisīt nepilnvērtīgu Jūsu aknu darbību, īpaši pirmajās 12 nedēļās. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir pazīmes, kas var liecināt par iespējamiem aknu darbības traucējumiem, piemēram:

- nogurums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- drudzis;
- izsitumi uz ādas vai nieze;
- ēstgribas zudums vai intereses zudums par ēdienu;
- tumšs urīns;
- ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte).

Lai palīdzētu mazināt aknu darbības traucējumu risku, Jūsu veselības aprūpes speciālists veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas:

- pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas;
- pēc šo zāļu lietošanas uzsākšanas;
 - ik pēc 7 dienām pirmās 12 nedēļas;
 - pēc tam vienu reizi mēnesī 4.-12. mēnesī;
 - tad ik pēc 6 mēnešiem no 12. līdz 24. mēnesim;
 - pēc tam veselības aprūpes sniedzējs ieteiks Jums, kad plānot turpmākās asins analīzes un cik bieži tās ir jāveic.

Ja Jums bija jāpārtrauc Cenrifki lietošana patoloģisku aknu analīžu rezultātu dēļ vai ja ir bijis vienu gadu ilgs vai ilgāks ārstēšanas pārtraukums, atsākot Cenrifki terapiju, Jums iepriekš minētā asins analīžu shēma jāšāk no jauna.

Ja esat izlaidis plānotās asins analīzes, nekavējoties informējiet ārstu un ieplānojiet asins analīzes pēc iespējas ātrāk.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija vai Jūs nespējat cīnīties ar infekcijām, pirms Cenrifki lietošanas konsultējieties ar ārstu. Cenrifki var palielināt Jūsu noslieci uz infekcijām. Ja Jums ir aktīva infekcija, Jūs nedrīkstat uzsākt Cenrifki lietošanu, kamēr infekcija nav izzudusi.
- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā ar Cenrifki attīstās jebkādas infekcijas pazīmes vai simptomi, piemēram, klepus, drudzis, aizlikts deguns vai iesnas, rīkles iekaisums vai galvassāpes. Ārsts Jūs izmeklēs un var uz laiku pārtraukt Jūsu ārstēšanu, ja Jums rodas nopietna infekcija.
- Zāles, kas var novājināt imūno sistēmu (piemēram, imūnsupresanti), var paaugstināt Jūsu infekciju risku, ja tās tiek lietota kopā ar Cenrifki (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Cenrifki"). Ārsts Jums ieteiks, kā vislabāk rīkoties, ja Jums Cenrifki terapijas laikā ir jālieto šādas zāles.

Vakcinācija

- Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis kādu vakcīnu vai plānojat to saņemt tuvākajā nākotnē.
- Ārstēšanas ar Cenrifki laikā Jums jāizvairās no dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšanas, jo tās var palielināt Jūsu noslieci uz infekcijām (skatīt 2. punktu "Citas zāles un Cenrifki").
- Ja Jums ir nepieciešama dzīva vai dzīva novājināta vakcīna, tā jāievada vismaz 2 mēnešus pirms Cenrifki terapijas uzsākšanas.
- Cenrifki var ietekmēt nedzīvo vakcīnu efektivitāti. Ārsts var ieteikt Jums pirms Cenrifki terapijas uzsākšanas vakcinēties ar visām ieteicamajām nedzīvajām vakcīnām.

Pacienta rokasgrāmata

Ārsts Jums izsniegs pacienta rokasgrāmatu, kas satur svarīgu informāciju par drošumu, kura Jums jāzina, saņemot ārstēšanu ar Cenrifki. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu šo rokasgrāmatu.

Pacienta kartīte

Šajā iepakojumā ir iekļauta pacienta kartīte. Rūpīgi izlasiet šo kartīti, ārstēšanas laikā vienmēr nēsājiet to līdzi, un uzrādiet šo kartīti visiem Jūsu aprūpē iesaistītajiem veselības aprūpes speciālistiem.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Cenrifki drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles un Cenrifki

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz receptu zālēm, zālēm, ko esat iegādājies bez receptes, augu izcelsmes zālēm un uztura bagātinātājiem. Cenrifki var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību, un dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību. Lietojot kopā ar Cenrifki, zāles, augu izcelsmes līdzekļi vai uztura bagātinātāji, kas var kaitēt aknām, var palielināt aknu bojājuma iespējamību (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Pirms šo zāļu lietošanas īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat vai nesen esat lietojis jebkādas no turpmāk minētajām zālēm.

Zāles, kas var paaugstināt Cenrifki līmeni asinīs un blakusparādību risku. Piemēri:

- gemfibrozils – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- deferazirokss – zāles, ko lieto, lai ārstētu pārmērīgu dzelzs daudzumu;
- letermovīrs - zāles, ko lieto, lai novērstu vīrusu infekcijas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas;
- selperkatinibs – zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktu veidu ļaundabīgus audzējus.

Zāles, kas var pazemināt Cenrifki līmeni asinīs un samazināt Cenrifki efektivitāti. Piemēri:

- divšķautņu asinszāle – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- rifampicīns, nafcilīns – antibiotikas, kuras lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenitoīns – zāles, ko lieto epilepsijas un nervu sāpju ārstēšanai;
- efavirenzs, etravirīns – zāles, kuras lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- bosentāns – zāles, kuras lieto paaugstināta plaušu asinsspiediena ārstēšanai.

Zāles, kas var sašķidrināt asinis un paaugstināt asiņošanas risku. Piemēri:

- varfarīns, heparīns, apiksabāns, rivaroksabāns, edoksabāns – zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos (antikoagulanti);
- klopidogrels, tikagrelors, prazugrels – zāles, kas novērš trombocītu salipšanu (antiagreganti).

Zāles, kas var paaugstināt Jūsu infekciju risku. Piemēri:

- zāles, kas var novājināt imūno sistēmu – imūnsupresanti, piemēram, mikofenolāta mofetils, ciklofosfamīds vai azatioprīns, kā arī zāles, ko lieto iekaisuma ārstēšanai, piemēram, slimību modificējošie pretreimatisma līdzekļi (SMPRL) vai ilgstošas darbības kortikosteroīdi (skatīt 2. punktā “Infekcijas”);
- dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, piemēram, vējbaku, iekšķīgi lietojama poliomiēlīta vai intranazāla gripas vakcīna (skatīt 2. punktā “Vakcinācija”).

Zāles, kuru līmenis asinīs var paaugstināties, vienlaicīgi lietojot Cenrifki, un kuras var paaugstināt to izraisīto blakusparādību risku. Šīs zāles vienlaicīgi ar Cenrifki ir jālieto piesardzīgi. Piemēri:

- ciklosporīns un takrolīms – zāles imūnās sistēmas reakcijas vājināšanai un transplantētu orgānu atgrūšanas novēršanai;
- digokssīns – zāles, ko lieto sirds ritma vai sirds darbības traucējumu ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija par Cenrifki lietošanu cilvēka grūtniecības laikā ir ierobežota. Nevar pilnīgi izslēgt risku nedzimušajam bērnam, tādēļ Cenrifki grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Nav zināms, vai Cenrifki izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums kopā ar ārstu, ņemot vērā Jūsu bērna ieguvumu no barošanas ar krūti un Jūsu ieguvumu no ārstēšanas, ir jāizlemj, vai Jūs drīkstat barot bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Cenrifki ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Cenrifki satur laktozi

Cenrifki satur laktozi (cukura paveidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Cenrifki

Ārstēšana ar Cenrifki ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi multiplās sklerozes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cenrifki ir pieejams iekšķīgi lietojamās tabletes veidā. Ieteicamā deva ir 60 mg vienu reizi dienā maltītes laikā, vēlams vienā un tai pašā laikā katru dienu. Pirms ārstēšanas ar Cenrifki un tās laikā ārsts kontrolēs Jūsu aknu darbību. Atkarībā no šo aknu funkcionālo testu rezultātiem ārstēšanu var uz laiku pārtraukt vai pilnīgi izbeigt.

Ja esat lietojis vairāk Cenrifki nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Cenrifki, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Cenrifki

Lietojiet devu pēc iespējas ātrāk tajā pašā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja pārtraucat lietot Cenrifki

Nepārtrauciet Cenrifki lietošanu un nemainiet devu, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Cenrifki var izraisīt aknu darbības traucējumus (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, izsitumi uz ādas vai nieze, ēstgribas zudums vai intereses zudums par ēdienu, tumšs urīns vai ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā.

Cenrifki var palielināt infekciju iespējamību (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Šīs zāles var izraisīt elpceļu infekciju (bronhītu) vai plaušu infekciju (pneimoniju). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai rodas infekcijas simptomi, piemēram, klepus, drudzis, aizlikts deguns vai iesnas, rīkles iekaisums un galvassāpes.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Covid-19.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripa;
- mazi sarkani vai violeti plankumi, kurus izraisa asiņošana ādā (petēhijas);
- palielināta zilumu iespējamība;
- sāpes vēderā;
- stipra menstruāla asiņošana;
- asinsizplūdums (sasitums).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cenrifki

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, futrāļa un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cenrifki satur

- Aktīvā viela ir tolebrutinībs. Katra apvalkotā tablete satur 60 mg tolebrutinība.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, krospovidons (A tips), magnija stearāts, titāna dioksīds, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols - polietilēnglikols (400) (skatīt 2. punktu).

Cenrifki ārējais izskats un iepakojuma saturs

60 mg apvalkotā tablete: oranža, piliena formas, 12,7 mm gara apvalkota tablete ar iespaidumu "60" vienā pusē.

Zāles tiek piegādātas šāda lieluma iepakojumos:

Iepakojumi pa 7 apvalkotām tabletēm 1 alumīnija-alumīnija blisterī, kas ievietots kartona futrālī.

Iepakojumi pa 28 apvalkotām tabletēm 2 alumīnija-alumīnija blisteros (pa 14 tabletēm katrā blisterī), kas ievietoti kartona futrālī.

Iepakojumi pa 98 apvalkotām tabletēm 7 alumīnija-alumīnija blisteros (pa 14 tabletēm katrā blisterī), kas ievietoti kartona futrālī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.