

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senrifki 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg толебрутиниб (tolebrutinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 140 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Оранжева, таблетка с форма на капка, с дължина 12,7 mm, с вдлъбнато релефно означение „60” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Senrifki е показан за лечение на възрастни пациенти с вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) без рецидиви в последните 2 години (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка

Препоръчителната доза е 60 mg перорално веднъж дневно с храна. Преди и по време на лечението трябва да се извършва мониторинг на чернодробната функция (вж. точки 4.3 и 4.4).

Промени в дозата при повишени нива на аминотрансфераза

Таблица 1 обобщава препоръките за коригиране на дозата и проследяване при пациенти, които развиват повишени трансаминази по време на лечението (вж. точка 4.4).

Таблица 1: Модификации на терапията и проследяване на повишени трансминази

Лабораторни аномалии	Модификации на терапията
<ul style="list-style-type: none"> • ALT[†] или AST[†] > 3x и ≤ 5x ГГН[‡] с клинични симптоми[‡] ИЛИ едновременно с общ билирубин > 2x ГГН • ALT или AST > 5x ГГН 	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратете лечението. • Повтаряйте лабораторните изследвания на всеки 2-3 дни, докато ALT или AST покажат низходяща тенденция, и наблюдавайте ежеседмично, докато ALT или AST се понижат под 1,5 x ГГН. • Проучете, за да идентифицирате вероятните причини. <p>Ако се установи алтернативна причина, различна от лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (drug-induced liver injury, DILI), може да се обмисли повторно започване на лечението, когато ALT или AST се понижат до по-малко от 1,5 x ГГН. При повторно започване на лечението, ако ALT или AST са по-високи от 3 x ГГН, окончателно прекратете лечението.</p> <p>Ако не се установи алтернативна причина за DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прекратете окончателно лечението, ако някое от следните възникне като първоначално събитие: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT или AST над 8 x ГГН ○ ALT или AST над 5 x ГГН за повече от 2 седмици ○ ALT или AST над 3 x ГГН и общ билирубин над 2 x ГГН • Ако горните критерии не са изпълнени, продължете лечението според клиничните показатели.

[†] ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ГГН = горна граница на нормата

[‡] Умора, гадене, повръщане, болка или болезненост на корема, треска, обрив, анорексия, жълтеница и/или еозинофилия

Пропусната доза

Ако дозата е пропусната в предвиденото време от деня, приемете дозата възможно най-скоро в същия ден. Не удвоявайте дозата на следващия ден, за да компенсирате пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на описателните статистически данни за наблюдаваните фармакокинетични параметри по отношение на концентрацията, не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А), въпреки че трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение при тези пациенти. Толебрутиниб е противопоказан при пациенти с умерена (Child-Pugh клас В) до тежка степен (Child-Pugh клас С) на чернодробно увреждане и при пациенти с изходни серумни нива на ALT или AST над 1,5 x ГГН, алкална фосфатаза над 2 x ГГН (освен ако не се обяснява със стабилно хронично чернодробно заболяване) или общ билирубин над 1,5 x ГГН (освен ако не се дължи на синдром на Gilbert или несвързано с черния дроб нарушение) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са много ограничени, следователно пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) трябва да се лекуват с толебрутиниб само ако ползата надвишава риска, и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на токсичност. Няма данни при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Cenrifki при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за перорално приложение. Cenrifki трябва да се приема с храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Таблетките се поглъщат цели с вода (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Пациенти с изходни серумни нива на ALT или AST над 1,5 x ГГН, алкална фосфатаза над 2 x ГГН (освен ако не се обяснява със стабилно хронично чернодробно заболяване) или общ билирубин над 1,5 x ГГН (освен ако не се дължи на синдром на Gilbert или несвързано с черния дроб нарушение) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с тежък имунодефицит (напр. синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), заболяване на костния мозък или тежки, неконтролирани активни инфекции (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (DILI)

Клинично значимо DILI, включително остра чернодробна недостатъчност, довела до трансплантация и/или смърт, се съобщава при пациенти, лекувани с инхибитори на тирозин киназата на Bruton в клинични проучвания, включително толебрутиниб (вж. точка 4.8). Пациенти с предшестващо чернодробно заболяване и пациенти, приемащи други хепатотоксични лекарствени продукти, билкови или хранителни добавки, може да са с повишен риск от развитие на DILI, когато приемат толебрутиниб. Съпътстващо приложение на толебрутиниб с други хепатотоксични лекарствени продукти, особено през първите 12 седмици от приема, трябва да се извършва с повишено внимание и ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни варианти за тези лекарства. Употребата на билкови или хранителни добавки с потенциална хепатотоксичност трябва да се избягва по време на лечение с толебрутиниб. Толебрутиниб е противопоказан при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Мерки за безопасност, които трябва да се вземат за намаляване на риска от тежка степен на чернодробно увреждане.

Не започвайте лечение с толебрутиниб при пациенти с предшестващо остро или хронично чернодробно заболяване, или такива с изходни серумни нива на ALT или AST над 1,5 x ГГН, алкална фосфатаза над 2 x ГГН (освен ако не се обяснява със стабилно хронично чернодробно заболяване) или общ билирубин над 1,5 x ГГН (освен ако не се дължи на синдром на Gilbert или заболяване, несвързано с черния дроб).

За да се намали рискът от значително или необратимо DILI, направете кръвни изследвания за ALT, AST, алкална фосфатаза и билирубин преди започване, след това ежеседмично през първите 12 седмици и ежемесечно от 4-ти до 12-ти месец след започване на лечението. Между 12-ти и 24-ти месец извършвайте мониторинг на всеки 6 месеца. След това може да се извършва периодичен мониторинг, ако е необходимо. Седмичното наблюдение трябва да се възобнови след прекъсване на лечението поради повишени трансаминази или поради прекъсване в лечението от 1 година или повече. Следете серумните трансаминази и

билирубина по време на лечението, особено при пациенти, които развиват симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, като умора, гадене, повръщане, болка или болезненост в горния десен квадрант на корема, треска, обрив, анорексия или жълтеница и/или еозинофилия. Обмислете допълнително наблюдение, когато Centrifki се прилага заедно с други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. Ако има съмнение, че DILI е предизвикано от толебрутиниб, преустановете лечението. Ако толебрутиниб-индуцирано чернодробно увреждане е малко вероятно, защото е открита друга вероятна причина, може да се обмисли възобновяване на терапията, когато ALT или AST се понижат до по-малко от 1,5 x ГГН. Прекъснете или трайно преустановете лечението, ако не са установени други причини за DILI (вж. точка 4.2).

Медицинските специалисти трябва да са запознати с обучителните материали, подготвени за управление на риска от DILI, включително мониторинга на чернодробната функция. Предписващите лекари трябва да предоставят на всеки пациент/лице, полагащо грижи, ръководство за пациента и да ги обучат за важността от спазването на графика за лабораторно наблюдение, признаците и симптомите на DILI и какво да правят, ако забележат признаци на DILI. Предписващите лекари, трябва също така да информират пациентите, че в опаковката е включена карта на пациента, и че пациентите трябва да носят тази карта със себе си през цялото време на лечението, за да могат да я покажат на всеки друг медицински специалист, участващ в тяхното лечение.

Инфекции

Толебрутиниб може да направи пациентите по-податливи на инфекции. Пациенти с активни остри или хронични инфекции, включително опортюнистични инфекции, не трябва да започват лечение, докато инфекцията не отшуми. Наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми на инфекция, оценявайте своевременно и лекувайте по подходящ начин. Ако пациент развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли временно спиране на лечението с толебрутиниб и ползите и рисковете трябва да се преоценят преди повторно започване на терапията. Толебрутиниб е противопоказан при пациенти с тежък имунодефицит, заболяване на костния мозък или тежки, неконтролирани активни инфекции (вж. точка 4.3).

Съпътстващо приложение с имunosупресори

Безопасността на съпътстващото приложение на имunosупресори с толебрутиниб не е проучена. Когато обаче толебрутиниб се прилага едновременно с имunosупресори, включително кортикостероиди, се наблюдава по-висока честота на инфекции. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващото приложение на други имunosупресивни лекарствени продукти с толебрутиниб. Данните са неубедителни относно това дали съпътстващото приложение на кортикостероиди за симптоматично лечение на рецидиви е свързана с повишен риск от инфекции (вж. точка 4.5).

Имунизации

Безопасността на имунизация с живи атенюирани или живи ваксини след лечение с толебрутиниб не е проучена. Все пак, употребата на живи атенюирани или живи ваксини може да носи риск от инфекции и следователно трябва да се избягва. Ако е необходимо приложение на живи атенюирани или живи ваксини, то трябва да се извърши поне 2 месеца преди започване на лечение с толебрутиниб. Поради механизма си на действие върху функцията на В-клетките, толебрутиниб може да повлияе на имунния отговор на неживи ваксини. Когато е възможно, направете всички подходящи за възрастта имунизации с неживи ваксини съгласно настоящите насоки за имунизация, преди да започнете лечение с толебрутиниб (вж. точка 4.5).

Кръвоизливи

При пациенти, лекувани с толебрутиниб, са съобщени хеморагични събития (вж. точка 4.8). Най-често съобщаваните случаи на кръвене са кожно-лигавични прояви, включително петехии, контузии, повишена склонност към образуване на синини и обилно менструално кръвене. Повечето случаи са леки. Не се наблюдават кръвоизливи, свързани с тромбоцитопения. Наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми на кръвоизлив, включително петехии, синини и необичайно кръвене. Проявете повишено внимание при пациенти с нарушения на кръвосъсирването, известна тромбоцитна дисфункция, брой на тромбоцитите под 150 000/ μ l или при съпътстващо приложение на толебрутиниб с антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти или други лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от кръвене (вж. точка 4.5). Ако съпътстващото приложение не може да се избегне, увеличете честотата на наблюдение за признаци и симптоми на кръвене. Когато планирате хирургични интервенции, преценете ползите и рисковете от спиране на лечението с толебрутиниб за 3 до 7 дни, както преди, така и след процедурата, като вземете предвид естеството на операцията и риска от кръвене. В зависимост от тежестта на кръвенето, прекъснете или прекратете приема на толебрутиниб и осигурете подходящо симптоматично лечение.

Злокачествени заболявания

Въз основа на данните от клиничните проучвания не се установява повишен риск от злокачествени новообразувания при лечение с толебрутиниб. Въпреки това, при онкологични пациенти, лекувани с ВТК инхибитори, са съобщени вторични злокачествени заболявания, като най-честият тип са немеланомните ракови заболявания на кожата.

Предсърдно мъждене/трептене

При пациенти, лекувани с толебрутиниб, са съобщени случаи на предсърдно мъждене/трептене. Пациенти с анамнеза за сърдечни аритмии, особено предсърдно мъждене/трептене, и тези с рискови фактори за развитие на предсърдно мъждене (като сърдечна недостатъчност или хипертония), може да са изложени на повишен риск. Следете признаците и симптомите за предсърдно мъждене/трептене, включително палпитации, замаяност, задух или дискомфорт в гърдите, и лекувайте според случая.

Суицидни идеация и поведение

Не е установена причинно-следствена връзка между лечението с толебрутиниб и повишен риск от суицидни идеация и поведение, но са съобщени случаи на суицидни идеация и поведение при пациенти, лекувани с толебрутиниб. Пациентите и лицата, полагащи грижи за тях, трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни за необичайни промени в настроението или поведението, или за поява на суицидни идеация, поведение или мисли за самонараняване, и незабавно да съобщават за такива симптоми на медицинските специалисти.

Взаимодействия с умерени или силни СYP2C8 инхибитори

Очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на СYP2C8, да доведе до повишени нива на толебрутиниб и понижени нива на активния метаболит М2. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващото приложение на умерени или силни СYP2C8 инхибитори с толебрутиниб (вж. точка 4.5).

Взаимодействия с умерени или силни индуктори на СYP3A/2C8

Съпътстващото приложение на толебрутиниб с умерени или силни индуктори на СYP3A/2C8 трябва да се избягва. Ако умерен или силен индуктор на СYP3A/2C8 трябва да се използва краткосрочно (<2 седмици), лечението с толебрутиниб може да продължи. Ефектите на толебрутиниб може да отслабнат през този период (вж. точка 4.5).

Помощно вещество с известен действие

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Толебрутиниб се метаболизира главно чрез CYP2C8 и в по-малка степен чрез CYP3A4. Активният метаболит M2 се образува от толебрутиниб изключително чрез CYP2C8 и се метаболизира главно чрез CYP3A4/5 и в по-малка степен чрез CYP2D6.

Силни или умерени CYP2C8 инхибитори

Съпътстващото приложение на силен CYP2C8 инхибитор (гемфиброзил 600 mg два пъти дневно) повишава AUC и C_{max} на толебрутиниб съответно 8,4 пъти и 5,4 пъти, докато M2 AUC и C_{max} намаляват съответно 25 пъти и 50 пъти, в сравнение с еднократно приложение на толебрутиниб, приеман след хранене. Клиничната значимост на това взаимодействие е неясна. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващото приложение на силни CYP2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или умерени CYP2C8 инхибитори (напр. деферазирокс, летермовир, селперкатиниб) с толебрутиниб (вж. точка 4.4). В случай на известен статус на бавен метаболит на CYP2C8 при пациент, е необходимо повишено внимание поради потенциалните промени в експозицията на толебрутиниб и M2.

Силни или умерени CYP3A/2C8 индуктори

Съпътстващото приложение на силен индуктор на CYP3A/2C8 (рифампицин 600 mg веднъж дневно) понижава както AUC, така и C_{max} на толебрутиниб с 6,2 пъти, докато AUC и C_{max} на M2 се понижават съответно 2,4 пъти и 1,9 пъти при здрави участници. Умереният CYP3A/2C8 индуктор ефавиренц също може да намали експозицията на толебрутиниб и метаболита M2. Съпътстващото приложение на толебрутиниб със силни индуктори на CYP3A/2C8 (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион) или умерени индуктори на CYP3A/2C8 (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин, нафцилин) трябва да се избягва. Ако умерен или силен индуктор на CYP3A/2C8 трябва да се използва краткосрочно (<2 седмици), лечението с толебрутиниб може да продължи (вж. точка 4.4).

Имуносупресори

Трябва да се проявява повишено внимание при съпътстващо приложение на други имуносупресивни лекарствени продукти (напр. дългосрочно прилагани кортикостероиди, небιологични и биологични болест-модифициращи антиревматични лекарства [БМАРЛ], микофенолат мофетил, циклофосфамид, азатиоприн) с толебрутиниб (вж. точка 4.4).

Имунизации

Безопасността на имунизация с живи атенюирани или живи ваксини (напр. срещу варицела зостер вирус, перорални полиомиелитни, назални противогрипни ваксини) след лечение с толебрутиниб не е проучена и трябва да се избягва поради потенциалния риск от инфекции. Ефикасността на неживите ваксини може да бъде намалена по време на лечение с толебрутиниб (вж. точка 4.4).

Тромбоцитни антиагреганти или антикоагуланти

Трябва да се проявява повишено внимание при съпътстващо приложение на толебрутиниб с антикоагуланти (напр. варфарин, хепарин, аписабан, ривароксабан, едоксабан) или тромбоцитни антиагреганти (напр. клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) поради риск от

кървене. Ако съпътстващото приложение не може да бъде избегнато, увеличете честотата на проследяване за признаци и симптоми на кървене (вж. точка 4.4).

Субстрати на транспортери

Толебрутиниб показва потенциал да инхибира транспортерите P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 и MATE1 *in vitro*. Съществува възможен риск от взаимодействия от типа лекарство-лекарство, поради което е необходимо повишено внимание при съпътстващо приложение на толебрутиниб с чувствителни субстрати на P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или MATE1 с тесен терапевтичен диапазон (напр. дигоксин, циклоспорин, такролимус).

Силни CYP3A инхибитори

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на толебрутиниб при съпътстващо приложение със силен CYP3A инхибитор (итраконазол 200 mg дневно). Съпътстващото приложение на 60 mg толебрутиниб, приеман след хранене, с итраконазол (200 mg веднъж дневно за 4 дни) увеличава AUC и C_{max} на толебрутиниб с 1,88 и AUC и C_{max} на M2 с 1,78. Не се налага корекция на дозата на толебрутиниб при съпътстващо приложение със силни CYP3A инхибитори.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на толебрутиниб при бременни жени. Толебрутиниб и/или неговите метаболити преминават през плацентата при зайци. Проучвания с толебрутиниб при животни не показват репродуктивна токсичност. Няма обаче достатъчно информация за ембрио-феталното развитие по отношение на активния метаболит M2, следователно не може да се изключи риск за нероденото дете (вж. точка 5.3). Cenrifki не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Няма достатъчно информация относно екскрецията на толебрутиниб или неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи/да се преустанови терапията, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на Cenrifki върху фертилитета при хора не са известни. Проучвания при животни с толебрутиниб и неговия метаболит M2 не показват нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cenrifki не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са COVID-19 (25,5%) и инфекции на горните дихателни пътища (16,9%) (вж. точка 4.4). Най-честата сериозна нежелана реакция е пневмония, причинена от COVID-19 (1,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при толебрутиниб от клиничните изпитвания, са изброени по-долу в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA и категории по честота. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	COVID-19 ¹ Инфекции на горните дихателни пътища ¹	Грип Инфекции на долните дихателни пътища и белите дробове ¹
Съдови нарушения		Повишена склонност към образуване на синини ² Петехии Контузия
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка ¹
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Обилно менструално кървене ²
Изследвания		Повишение на аланин аминотрансферазата (ALT) ³

¹ Включва множество предпочитани термини.

² Обединени данни от клинични проучвания EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) и EFC16034 (GEMINI II)

³ ALT повече от 3 пъти ГГН.

Описание на избрани нежелани реакции

Лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (DILI)

В основното проучване EFC16645 (HERCULES), повишения на ALT над 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) се наблюдават при 4,0% от пациентите, лекувани с толебрутиниб, и 1,6% от пациентите, получаващи плацебо. Сред 754 пациенти, лекувани с толебрутиниб, 0,5% имат повишения на ALT над 20 пъти ГГН и 0,3% имат повишения на ALT над 3 пъти ГГН с едновременно повишение на билирубина над 2 пъти ГГН, като при всичките няма алтернативни причини за DILI и са настъпили в рамките на три месеца след започване на лечение с толебрутиниб. При повечето пациенти чернодробните ензими се нормализират спонтанно, без последици, след окончателно прекратяване на приема на толебрутиниб. Един пациент е развил чернодробна недостатъчност, наложила трансплантация на черен дроб, и впоследствие е починал в резултат на усложнение след трансплантацията (вж. точка 4.4).

Инфекции

В основното проучване EFC16645 (HERCULES) 54,4% от пациентите, получаващи толебрутиниб, развиват инфекции, като 5,2% съобщават за тежки (степен 3 или по-висока) инфекции, в сравнение с тези, получаващи плацебо (2,9%). Най-честите нежелани реакции, свързани с инфекции, са COVID-19 (25,5%) и инфекция на горните дихателни пътища (16,9%). При по-голяма част от тези пациенти симптомите отшумяват без трайно преустановяване на лечението с толебрутиниб. Настъпил е обаче един летален случай на пневмония (бактериална) при пациент с увреждания в условия на забавена грижа, лекуван с толебрутиниб 60 mg в продължение на 1,8 години (вж. точка 4.4).

Петехии, повишена склонност към образуване на синини, обилно менструално кървене, контузии

В основното проучване EFC16645 (HERCULES) 2,7% от пациентите, лекувани с толебрутиниб, имат петехии в сравнение с 0,3% от тези на плацебо и 3,9% от пациентите, лекувани с толебрутиниб, получават контузии в сравнение с 1,1% от тези на плацебо. В клиничните проучвания EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) и EFC16034 (GEMINI II) 1,5% от пациентите, лекувани с толебрутиниб, проявяват повишена склонност към образуване на синини в сравнение с 0% от тези на плацебо, и 0,3% от пациентите, лекувани с терифлуномид, а 1,7% от пациентите лекувани с толебрутиниб имат обилно менструално кървене, в сравнение с 0,3% от пациентите, приемащи плацебо, и 1% от пациентите на терифлуномид. 1% от пациентите с обилно менструално кървене също развиват лека до умерена анемия. Нито един от случаите с петехии, синини, обилно менструално кървене или контузии не са свързани с тромбоцитопения в клиничните проучвания. Повечето случаи са леки. Пациенти, приемащи антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, пациенти с анамнеза за значимо кървене в рамките на 6 месеца преди скрининга, с нарушения на кръвосъсирването, известна тромбоцитна дисфункция, брой тромбоцити под 150 000/μl или подложени на голяма хирургична интервенция в рамките на 4 седмици преди скрининга, са изключени от проучванията (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Senrifki 240 mg дневно до 14 дни се понася добре от здрави възрастни участници. Признаци и симптоми на предозиране на толебрутиниб не са установени и няма специфично лечение при предозиране. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да им бъде осигурено подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA62

Механизъм на действие

Толерутиниб е предимно инхибитор на тирозин киназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК). Въпреки че точният механизъм, чрез който толебрутиниб упражнява терапевтичния си

ефект при МС, не е напълно изяснен, има доказателства в подкрепа на това, че той инхибира активирането на В-клетки, макрофаги и микроглия в периферията и ЦНС.

Фармакодинамични ефекти

Медианата на заетост на ВТК в мононуклеарните клетки в периферна кръв в стационарно състояние се поддържа над 90% в продължение на 24 часа при здрави участници, на които е прилаган толебрутиниб 60 mg/ден след хранене.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на толебрутиниб и активния метаболит М2 върху QTc интервала е оценен чрез модел на връзката концентрация–ефект върху QTc интервала въз основа на данни, получени по време на проучване Фаза 1 с висококачествен ЕКГ запис. При еднократни дози до 300 mg толебрутиниб не са наблюдавани ефекти върху QTc интервала или други ЕКГ параметри.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на толебрутиниб при ВПМС е оценена при възрастни пациенти в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, многоцентрово, основно проучване при предварително определени събития, с две рамена, проучване EFC16645 (HERCULES), с променлива продължителност на лечението, варираща от приблизително 24 до 48 месеца.

Общо 1 131 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ежедневно 60 mg толебрутиниб (n=754) или съответстващо плацебо (n=377). Всички пациенти (на възраст от 18 до 60 години включително) имат предишна диагноза пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПМС), текуща диагноза ВПМС, документирани доказателства за прогресия на увреждането, наблюдавана през 12-те месеца преди скрининга, скор по Разширената скала на Kurtzke за оценка на инвалидността (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на изходно ниво от 3 до 6,5 и липса на клинични рецидиви за най-малко 24 месеца. Не са прилагани критерии за изключване въз основа на ЯМР активността на изходно ниво. Пациенти с ALT, AST, общ билирубин повече от 1,5 x ГГН (освен ако не се дължи на синдром на Gilbert или заболяване, несвързано с черния дроб) или ALP повече от 2 x ГГН са изключени. Неврологични оценки са извършвани на всеки 12 седмици и при съмнение за рецидив. ЯМР на мозъка е направен в началото на проучването и на 6-ия, 12-ия, 18-ия, 24-ия и 36-ия месец, а след това ежегодно до края на проучването.

Изходните демографски и болестни характеристики са балансирани между двете лекувани групи. На изходно ниво средната възраст на пациентите е 48,9 години; 61,5% са жени. Медианата на времето от началото на симптомите на ПМС е 16,2 години, а средният скор по EDSS е 5,5. На изходно ниво 12,7% от пациентите са имали една или повече T1 Gd-усилващи лезии.

Първичната крайна точка е времето до настъпване на потвърдена прогресия на инвалидността (confirmed disability progression, CDP) с продължителност 6 месеца. Прогресията на инвалидността се определя като увеличение с 1,0 точка или повече от изходния скор по EDSS, когато изходният скор по EDSS е 5,0 или по-малко, или с 0,5 точки или повече, когато изходният скор по EDSS е над 5,0. Прогресията на инвалидността се счита за потвърдена, когато повишаването на EDSS скор е установено при редовен преглед поне 6 месеца след първоначалното документиране на неврологично влошаване, като както оценката за настъпване на прогресията, така и потвърдителната EDSS оценка не показват рецидиви през предходните 90 дни. Допълнителните измерители на резултатите включват нови или разширяващи се T2-хиперинтензивни лезии, забавяне на прогресията на инвалидността, потвърдено на 3 месеца, 6-месечно потвърдено подобрене на инвалидността (confirmed disability improvement, CDI) и 20% увеличение при теста Изминаване на разстояние от 25 фута за зададено време (timed

25-foot walk test, T25-FW) и при Тест с 9 дупки и пръчици (9 hole peg test, 9-НРТ), потвърдени за поне 3 месеца.

Въз основа на анализ на времето до събитието рискът от 6-месечна CDP е значително намален с 31% при пациенти, лекувани с толебрутиниб, в сравнение с плацебо (вж. Фигура 1).

Толерутиниб също така значително намалява риска от 3-месечна CDP с 24%. Анализът на ЯМР показва, че пациентите, лекувани с толебрутиниб, имат значимо намаление от 38% в коригирания среден брой нови и/или разширяващи се Т2-хиперинтензивни лезии на година в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Като цяло, резултатите от вторичната крайна точка „време до начало на устойчиво 20% увеличение при 9-НРТ“ не достига статистическа значимост; „време до начало на устойчиво 20% увеличение при Т25-FW за поне 3 месеца“ и „6-месечно CDI“ не достигат официална статистическа значимост въз основа на предварително определен йерархичен ред на тестване.

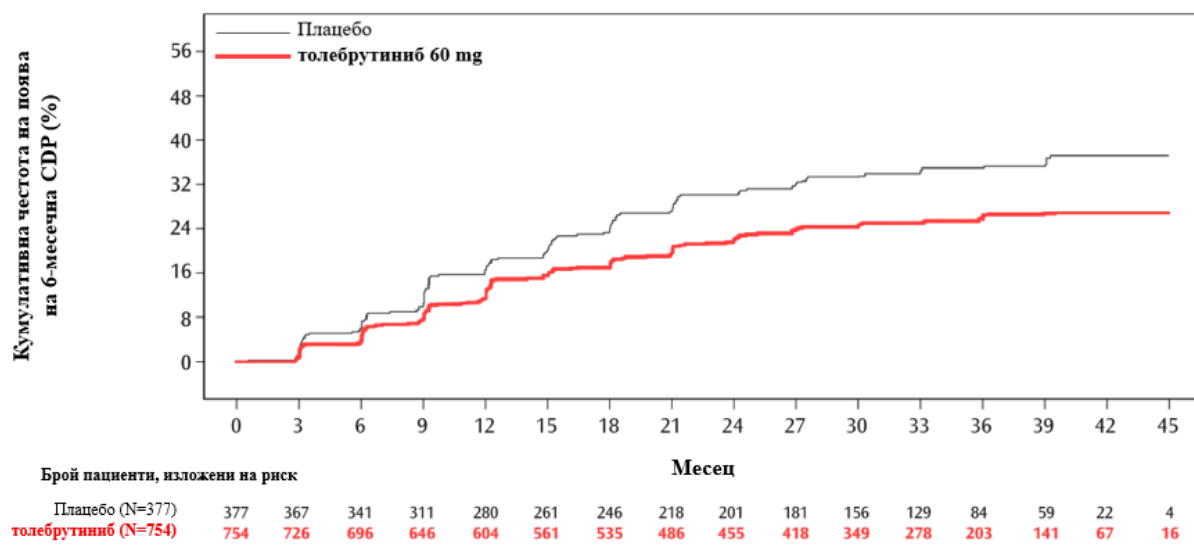
По-подробни резултати за ефикасност са представени в Таблица 3, а кривите на Kaplan-Meier за 6-месечна CDP са показани на Фигура 1.

Таблица 3 - Клинични и ЯМР крайни точки при възрастни пациенти с ВПМС за проучване EFC16645 (HERCULES)

	Толерутиниб 60 mg дневно N = 754	Плацебо N = 377
Клинични резултати		
6-месечна CDP, Процент пациенти	22,6%	30,7%
Коефициент на риск (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3-месечна CDP, Процент пациенти	27,6%	34,2%
Коефициент на риск (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Устойчиво 20% увеличение при 9-НРТ в продължение на поне 3 месеца, Процент пациенти	19,0%	19,6%
Коефициент на риск (95% CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Устойчиво 20% увеличение при Т25-FW в продължение на поне 3 месеца, Процент пациенти	41,1%	49,6%
Коефициент на риск (95% CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6-месечно CDI, Процент пациенти	8,6%	4,5%
Коефициент на риск (95% CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
Крайна ЯМР точка		
Нови и/или разширяващи се Т2-хиперинтензивни лезии на година	1,8	2,9
Относителен риск (95% CI)	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Контролирано за множественост, статистически значимо

Фигура 1: Проучване EFC16645 (HERCULES) – Графика на Kaplan-Meier за кумулативната честота на поява на 6-месечна CDP – ИТТ популация



Толебрутиниб демонстрира цялостна полза по отношение на времето до поява на 6-месечна CDP при пациенти със или без T1 Gd-усилващи лезии на изходно ниво, въпреки числените разлики във величината на получените ефекти от лечението. Ефектът от лечението с толебрутиниб върху времето до поява на 6-месечна CDP в подгрупата пациенти с T1 Gd-усилващи лезии на изходно ниво (т.е. активна ВПМС) (N = 142) (намаление на риска 65%, HR 0,35 [95% CI 0,18; 0,66]) е числено по-голям в сравнение с този в подгрупата пациенти без T1 Gd-усилващи лезии на изходно ниво (т.е. неактивна ВПМС) (N = 989) (намаление на риска 22%, HR 0,78 [95% CI 0,60; 1,01]).

Проучванията EFC16033 (GEMINI I) и EFC16034 (GEMINI II) са рандомизирани, двойно-слепи, двойно-маскирани, активно-контролирани с терифлуномид проучвания при пациенти с рецидивираща множествена склероза (ПМС). Около 99% от включените пациенти са диагностицирани с ППМС и около 1% с ВПМС. И двете проучвания не постигат основната си цел да покажат значително подобрение в честота на рецидивите на годишна база (annualised relapse rates, ARR) в сравнение с терифлуномид. Предварително определен анализ на данните, събрани от двете проучвания, демонстрира 29% намаление на относителния риск от потвърдено влошаване на инвалидността (Confirmed Disability Worsening, CDW) за период от 6 месеца за толебрутиниб в сравнение с терифлуномид (HR 0,71 [95% CI 0,53; 0,95]), като 77,9% от CDW събития за период от 6 месеца представляват прогресия, независимо от активността на рецидивите (progression independent of relapse activity, PIRA), дефинирана от липсата на установени рецидиви в рамките на 90 дни преди или след началото на влошаване на инвалидността.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с толебрутиниб във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на толебрутиниб е проучена при здрави участници и пациенти с МС. Стойностите на средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) и AUC на толебрутиниб се увеличават повече от пропорционално на дозата при дози между 5 и 60 mg, но са близки до пропорционални на дозата при дози между 60 и 300 mg. При препоръчителната доза от 60 mg

дневно, приемана с храна, средните стойности на AUC (% коефициент на вариация [CV]) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на толебрутиниб в стационарно състояние са съответно 29,6 (60%) ng•h/ml и 9,94 (62%) ng/ml, а на метаболита M2 са съответно 84,6 (62%) ng•h/ml и 27,5 (59%) ng/ml. Експозицията на метаболита M2 варира от 2,4 до 6,5 пъти експозицията на основното съединение, и проявява сходен потенциал за образуване на ковалентни връзки на наномоларно ниво с ВТК спрямо толебрутиниб.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на толебрутиниб след единична перорална доза от 60 mg с храна е 10,3%, което е 2 пъти повече в сравнение с приема на гладно. Прилагането на единична перорална доза от 60 mg след хранене води до повишаване на експозицията на толебрутиниб 1,77 пъти, без повишаване на експозицията на метаболита M2. Медианата на времето за достигане на C_{max} на толебрутиниб и M2 е около 1,3 часа при всички проучени популации.

Разпределение

В стационарно състояние обемът на разпределение на толебрутиниб е приблизително 255 l. Несвързаната фракция на толебрутиниб и M2 *in vitro* варира съответно от 11,1 до 12,5% и от 8,65 до 38%. При здрави участници толебрутиниб и метаболитът M2 се откриват в гръбначно-мозъчна течност (ликвор), със средно съотношение ликвор-плазма съответно до 1,16 и 0,45.

Метаболизъм

Толебрутиниб се метаболизира главно чрез CYP2C8 и в по-малка степен чрез CYP3A4. Метаболитът M2 се образува от толебрутиниб изключително чрез CYP2C8 и се метаболизира главно чрез CYP3A4/5 и в по-малка степен чрез CYP2D6. M2 циркулира с експозиция от 2,4 до 6,5 пъти по-висока от тази на основното съединение, и проявява сходен потенциал за образуване на ковалентни връзки на наномоларно ниво с ВТК спрямо толебрутиниб.

Елиминиране

След единични дози до 300 mg и многократни дози до 240 mg терминалният полуживот на толебрутиниб и M2 е сходен (4,4 до 7,8 часа) и не варира в зависимост от дозата след еднократно и многократно дневно приложение, без измеримо кумулиране след многократно приложение.

Екскреция

След еднократна доза от 60 mg радиоизотопно маркиран толебрутиниб при здрави участници, над 90% от дозата се възстановява в рамките на 216 часа, като по-голямата част (85%) от радиоактивността се възстановява в рамките на 72 часа. 78% от дозата се открива във фекалиите, а 14% в урината. Непромененият толебрутиниб представлява 3,8% от радиоизотопно маркираната екскретирана доза във фекалиите и не се открива в урината.

Характеристики при специални групи пациенти

Пол, телесно тегло, раса и старческа възраст

Въз основа на описателните статистически данни за наблюдаваните фармакокинетични параметри по отношение на концентрацията при пациенти, полът, възрастта (в диапазона от 18 до 76 години), телесното тегло (в диапазона от 37 до 143 kg) и расата не оказват значимо влияние върху фармакокинетиката на толебрутиниб.

Бъбречно увреждане

След еднократна перорална доза от 60 mg толебрутиниб, приложена след хранене, при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (GFR по-малко от 30 ml/min), които не се нуждаят от диализа, C_{max} и AUC на общия и несвързан толебрутиниб са малко по-високи ($\leq 1,6$ пъти) в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. C_{max} на общия и несвързан M2 са сходни, а AUC са малко по-високи ($\leq 1,2$ пъти). Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са много ограничени. Тoleбрутиниб не е проучван при пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

След единична перорална доза от 60 mg толебрутиниб, приложена след хранене, при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, AUC на общия и несвързан толебрутиниб и AUC на M2 са сходни (между 0,87 и 1,26 пъти). Не са провеждани официални проучвания за изследване на ефектите на умерена или тежка степен на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на толебрутиниб. Тoleбрутиниб е противопоказан при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане и при пациенти с изходни серумни нива на ALT или AST над 1,5 x ГГН, алкална фосфатаза над 2 x ГГН (освен ако не се обяснява със стабилно хронично чернодробно заболяване) или общ билирубин над 1,5 x ГГН (освен ако не се дължи на синдром на Gilbert или заболяване, несвързано с черния дроб) (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

При плъхове се наблюдава дозо-лимитираща токсичност в 6-месечното проучване за токсичност при перорално приложение на толебрутиниб, включваща ефекти върху имунната система (намален антигенен отговор и повишена чувствителност към ректални паразити), кръвоизлив в различни тъкани и органи (включително вътреочно кървене) и кожни лезии. Микроскопските находки в панкреаса (фиброза, хронично възпаление и кръвоизливи) корелират със специфичната за вида панкреатична токсичност на ВТК инхибиторите при плъхове. Като цяло, токсичност се наблюдава при най-ниската приложена доза, съответстваща на 23 и 29 пъти AUC в стационарно състояние при максималната препоръчителна доза за хора (maximum recommended human dose, MRHD), при мъжки и женски плъхове.

В специално 6-месечно проучване за токсичност с перорално приложение на метаболита M2 при плъхове, подобна токсичност на тази на толебрутиниб се наблюдава при най-ниската приложена доза, съответстваща на 6 и 12 пъти AUC в стационарно състояние на M2 при MRHD на толебрутиниб при мъжки и женски плъхове.

В 2-годишното проучване за канцерогенност на толебрутиниб при плъхове, кръвоизливи, кожни лезии, ефекти върху имунната система и находки в панкреаса се наблюдават при най-ниската приложена доза, съответстваща на 1,2 и 4,4 пъти AUC в стационарно състояние при MRHD, при мъжки и женски плъхове. Повишена смъртност се наблюдава при мъжки плъхове при експозиции 10 пъти AUC в стационарно състояние при MRHD, особено в резултат на преждевременна евтаназия поради тежки вътреочни кръвоизливи. Взети заедно, тези находки показват, че продължителното лечение с толебрутиниб изглежда намалява границата на експозиция по отношение на токсичност в клинично значимия диапазон на риск.

В 9-месечното проучване за токсичност на толебрутиниб при кучета се наблюдава повишена склонност към кръвоизливи в множество органи, която не се счита за нежелана, при експозиции, равни на или по-високи от 15 пъти AUC в стационарно състояние при MRHD.

Генотоксичен и канцерогенен потенциал

Не се наблюдава генотоксичен или канцерогенен потенциал на толебрутиниб или метаболита M2, въз основа на конвенционални *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсичност

Не се наблюдават ефекти на толебрутиниб върху репродукцията, ембрио-феталното и пре-/постнаталното развитие при плъхове и зайци при експозиции, достатъчно надвишаващи експозицията при хора (>100 пъти AUC в стационарно състояние при MRHD).

Въпреки това в проучване за ембрио-феталното развитие на толебрутиниб при зайци е наблюдавана дозозависима непълна осификация на хиоидната кост при клинично значима експозиция на метаболита M2 (<1,3 пъти AUC в стационарно състояние на M2 при MRHD на толебрутиниб). Значението при хора е неизвестно.

Не са наблюдавани биологично значими ефекти на метаболита M2 след директно перорално приложение в проучвания за фертилитета или пренаталното и постнаталното развитие при плъхове при клинично значими експозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кросповидон тип А
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза
Титанов диоксид
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Макрогол (полиетиленгликол 400)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полиамид/алуминий/поли(винилхлорид) - алуминий, поставени в карта тип портфейл (7 или 14 филмирани таблетки) и опаковани в картонени кутии, съдържащи 7, 28 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Cenrifki във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на програмата за обучение, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Програмата за обучение има за цел свеждане на риска до минимум от лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (drug-induced liver injury, DILI).

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Cenrifki се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Cenrifki, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен комплект:

- Обучителни материали за медицински специалисти
- Обучителни материали за пациенти

1. Обучителни материали за медицински специалисти:

- Кратка характеристика на продукта (КХП).
- Ръководство за предписващия лекар.

1.1. Ръководство за предписващия лекар:

Ръководството за предписващия лекар включва следните ключови елементи:

- Списък с противопоказания
- Подходяща информация за риска от DILI, неговото наблюдение и управление:
 - Предистория:
 - o Клинично значимо DILI е съобщено в клинични изпитвания фаза 3 на толебрутиниб, включително един пациент, който развива чернодробна недостатъчност, довела до трансплантация, и впоследствие е починал поради посттрансплантационно усложнение.
 - o Честота на случаи на повишена серумна аланин трансаминаза (ALT) в клинични изпитвания, в съответствие с информацията от КХП
 - o Всички случаи на повишаване на ALT >20 пъти горната граница на нормата (ГГН) или повишаване на ALT >3 пъти ГГН с едновременно повишаване на билирубина >2 пъти ГГН са настъпили в рамките на 12 седмици след започване на лечение с толебрутиниб.
 - o Обосновка за седмичното наблюдение през първите 12 седмици.
 - Започване на лечение
 - o Определете нивата на серумните трансаминази и общия билирубин преди започване на терапията с толебрутиниб, след това ежеседмично през първите 12 седмици, ежесечно от 4-ти до 12-ти месец и след това на всеки 6 месеца между 12-ти и 24-ти месец:
 - ~ Обмислете допълнително наблюдение, когато толебрутиниб се прилага с други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти.
 - По време на лечението:
 - o Следвайте препоръчителните действия (включително модификации на терапията) за овладяване на повишени трансаминази и симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция.
 - o Избягвайте употребата на билкови или хранителни добавки с потенциална хепатотоксичност.
- Важна информация, която да се съобщи на пациента:
 - Предоставете на пациента Ръководството за пациента и го информирайте, че в опаковката е включена Карта на пациента и че пациента трябва да носи тази карта със себе си през цялото време на лечението.
 - Обучете пациента за важността от извършване на изследвания на серумните трансаминази и общия билирубин преди започване на терапия с толебрутиниб, след това ежеседмично през първите 12 седмици, ежесечно от 4-ия до 12-ия месец и след това на всеки 6 месеца между 12-ия и 24-ия месец.
 - Обучете пациента за признаците и симптомите на DILI.
 - Обучете пациента за важността да уведоми предписващия лекар в случай на повишени чернодробни ензими.
 - Обучете пациента относно важността да уведоми предписващия лекар в случай на признаци на DILI.

- Обучете пациента незабавно да информира предписващия лекар в случай на пропуснато изследване на чернодробната функция.
- Обучете пациента да избягва употребата на билкови или хранителни добавки с потенциална хепатотоксичност по време на лечението.

2. Обучителни материали за пациенти

- Листовка: Информация за пациента
- Ръководство за пациента
- Карта на пациента

2.1. Ръководство за пациента:

Ръководството за пациента включва следните ключови елементи:

- Препоръка да се прочете листовката: информация за пациента и Ръководството за пациента преди започване на лечението
- Описание на риска от DILI
- Описание на признаците и симптомите на DILI
- Описание на най-добрия начин на действие, ако се появят признаци и симптоми на DILI
- Важността и необходимостта от извършване на изследвания на серумни трансаминази и общ билирубин преди започване на терапия с толебрутиниб, след това ежеседмично през първите 12 седмици, ежемесечно от 4-ти до 12-ти месец и след това на всеки 6 месеца между 12-ти и 24-ти месец
- Незабавно да се информира предписващия лекар в случай на пропуснато изследване на чернодробната функция.

2.2. Карта на пациента:

Картата на пациента (включена във всяка опаковка, заедно с Листовка: информация за пациента) е съобразена с продуктовата информация и включва следните ключови елементи:

- Напомняне на пациента, че толебрутиниб може да причини сериозни чернодробни проблеми и изисква стриктно спазване на редовно наблюдение на чернодробната функция.
- Симптомите могат да включват умора, гадене, повръщане, болка в корема, треска, обрив или сърбеж по кожата, загуба на апетит или интерес към храната, тъмна урина или пожълтяване на кожата или очите.
- Незабавно потърсете медицинска помощ или съвет, ако се появят симптоми на чернодробни проблеми.
- Включете данните за контакт на предписващия лекар.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senrifki 60 mg филмирани таблетки
толебрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg толебрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

7 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2011/001 (7 филмирани таблетки)
EU/1/25/2011/002 (28 филмирани таблетки)
EU/1/25/2011/003 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cenrifki 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

„ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senrifki 60 mg филмирани таблетки
толебрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg толебрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

7 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

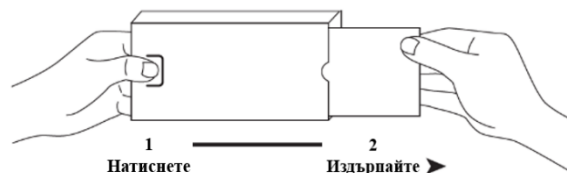
Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Указания за отваряне:

Натиснете надолу при 1 и едновременно с това
издърпайте при 2.

Натиснете и задръжте тук.
Издърпайте блистер картата.



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2011/001 (7 филмирани таблетки)
EU/1/25/2011/002 (28 филмирани таблетки)
EU/1/25/2011/003 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cenrifki 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР КАРТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senrifki 60 mg филмирани таблетки
толебрутиниб

Перорално приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. ДРУГО

Календарни дни

Понеделник

Вторник

Сряда

Четвъртък

Петък

Събота

Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВО ФОЛИО ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сенрифки 60 mg филмирани таблетки
толебрутиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. ДРУГО

Карта на пациента

Предна страна на картата

Карта на пациента - Cenrifki (толебрутиниб)

Тази карта съдържа важна информация за толебрутиниб. **Носете я винаги със себе си.** Прочетете внимателно листовката и ръководството за пациента преди употреба.

Това лекарство може да причини сериозни чернодробни проблеми. Вашият лекар трябва да провери дали черният Ви дроб функционира добре. Трябва да Ви се направят следните кръвни изследвания:

- **Преди започване на лечението**
- **Веднъж на всеки 7 дни** през първите 12 седмици,
- **Ежемесечно** от 4-ти до 12-ти месец,
- **На всеки 6 месеца** между 12-ти и 24-ти месец.

Вижте листовката за допълнителна информация относно безопасността.

Задна страна на картата

Признаци и симптоми на чернодробни проблеми:

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате симптоми като умора, гадене, повръщане, болка в корема, треска, обрив или сърбеж по кожата, загуба на апетит или интерес към храна, тъмна урина или пожълтяване на кожата или очите.

Други лекарства, включително хранителни добавки:

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено такива, които могат да повлияят на черния Ви дроб, включително билкови и хранителни добавки. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Име на предписващия лекар:.....

Телефонен номер на предписващия лекар:.....

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Cenrifki 60 mg филмирани таблетки толебрутиниб

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cenrifki и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cenrifki
3. Как да приемате Cenrifki
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cenrifki
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cenrifki и за какво се използва

Cenrifki съдържа активното вещество толебрутиниб. Това е инхибитор на протеин киназата, който е вид вещество, което регулира имунната система.

Cenrifki се използва при възрастни за лечение на вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС), които не са имали рецидиви в последните 2 години.

Множествената склероза (МС) засяга централната нервна система – нервите в главния и гръбначния мозък. При МС имунната система (защитната система на организма) работи неправилно и атакува защитния слой (наречен миелинова обвивка) около нервните клетки и причинява възпаление което пречи на нервите да функционират правилно. Вторично прогресивната множествена склероза (ВПМС) се описва като стадий на заболяването, който следва начален период на рецидивираща МС (РМС) и се характеризира с постепенно, постоянно влошаване на неврологичната функция и нарастваща инвалидност.

Въпреки че начинът, по който действа активното вещество в Cenrifki, толебрутиниб, не е напълно изяснен, се счита, че то действа върху специфични имунни клетки в централната нервна система, известни като В-клетки и микроглия. Очаква се това да намали активирането на имунната система и да предотврати възпалението, причинено от МС, което забавя прогресията на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cenrifki

Не приемайте Cenrifki:

- ако сте алергични към толебрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате умерени до тежки чернодробни проблеми
- ако имате силно отслабена имунна система (напр., ако имате синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), заболяване на костния мозък или тежки инфекции, които не са контролирани).

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Cenrifki:

- ако страдате от чернодробно заболяване
- ако приемате или планирате да приемате други лекарства, които могат да повлияят на черния Ви дроб, особено през първите 12 седмици от лечението с Cenrifki. Вашият лекар може да обмисли алтернативни варианти за тези лекарства.
- ако използвате или планирате да използвате билкови или хранителни добавки. Някои от тях могат да повлияят на черния дроб и трябва да избягвате употребата им, докато приемате Cenrifki.
- ако имате инфекция или не сте в състояние да се борите с инфекции (вижте точка 2 „Инфекции“).
- ако ще се ваксинирате (вижте точка 2 „Ваксинации“).
- ако имате нарушение на кръвосъсирването, наскоро сте претърпели операция или Ви предстои такава, или приемате лекарства, които могат да увеличат риска от кръвене (вижте точка 2 „Други лекарства и Cenrifki“).
- ако някога сте имали неравномерен сърдечен ритъм, особено предсърдно мъждене.
- ако имате или сте имали мисли за самоанаряване или самоубийство. Вие (или Вашият болногледач) трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако се появят такива мисли.
- ако приемате лекарства, които могат да повлияят на нивата на Cenrifki в кръвта Ви (вижте точка 2 „Други лекарства и Cenrifki“)

Това лекарство може да наруши правилното функциониране на черния дроб, особено през първите 12 седмици. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате признаци, които биха могли да показват потенциални чернодробни проблеми, като например:

- умора
- гадене
- повръщане
- болка корема
- треска
- обрив или сърбеж по кожата
- загуба на апетит или загуба на интерес към храната
- тъмна урина
- пожълтяване на кожата или очите (жълтеница)

За да намали риска от чернодробни проблеми, Вашият лекар ще Ви направи кръвно изследване, за да провери черния Ви дроб:

- преди да започнете да приемате това лекарство
- след като започнете да приемате това лекарство
 - веднъж на всеки 7 дни за първите 12 седмици,
 - след това веднъж от 4-ти до 12-ти месец,
 - след това веднъж на всеки 6 месеца от 12-ти до 24-ти месец,

- след това Вашият лекар ще Ви посъветва кога да планирате бъдещи кръвни изследвания и колко често трябва да се извършват.

Ако е трябвало да спрете приема на Cenrifki поради отклонения в резултатите от чернодробните изследвания или ако е имало прекъсване в лечението Ви от една година или повече, трябва да започнете графика за кръвни изследвания, описан по-горе, отначало, когато възобновите лечението с Cenrifki.

Ако пропуснете планирано кръвно изследване, незабавно уведомете Вашия лекар и планирайте кръвното изследване да бъде направено възможно най-скоро.

Инфекции

- Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Cenrifki, ако имате инфекция или не сте в състояние да се борите с инфекции. Cenrifki може да Ви направи по-податливи на инфекции. Ако имате активна инфекция, не трябва да започвате приема на Cenrifki, докато инфекцията не отшуми.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако по време на лечение с Cenrifki развиете признаци или симптоми на инфекция, като кашлица, треска, запушен нос или хрема, болки в гърлото или главоболие. Вашият лекар ще Ви прегледа и може да се наложи временно да спре лечението Ви, ако развиете сериозна инфекция.
- Лекарства, които могат да отслабят имунната Ви система (като имуносупресори), могат да увеличат риска от инфекции, когато се използват заедно с Cenrifki (вижте точка 2 „Други лекарства и Cenrifki“). Вашият лекар ще Ви посъветва за най-подходящия начин на действие, ако се наложи да приемате такива лекарства, докато сте на лечение с Cenrifki.

Ваксинации

- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били ваксинирани или Ви предстои ваксинация в близко бъдеще.
- Трябва да избягвате ваксинации с живи или живи атенюирани ваксини по време на лечение с Cenrifki, тъй като това може да Ви направи по-податливи на инфекции (вижте точка 2 „Други лекарства и Cenrifki“).
- Ако се нуждаете от жива или жива атенюирана ваксина, тя трябва да се приложи поне 2 месеца преди да започнете лечение с Cenrifki.
- Cenrifki може да повлияе на действието на неживите ваксини. Вашият лекар може да Ви посъветва да направите всички препоръчителни ваксинации с неживи ваксини, преди да започнете лечение с Cenrifki.

Ръководство за пациента

Вашият лекар ще Ви даде ръководство за пациента, което съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете, когато се лекувате с Cenrifki. Важно е да прочетете това ръководство.

Карта на пациента

В тази опаковка е включена карта на пациента. Прочетете внимателно картата, носете я със себе си през цялото време на лечението и я показвайте на всеки медицински специалист, участващ във Вашето лечение.

Деца и юноши

Не давайте този лекарствен продукт на деца и юноши под 18-годишна възраст. Безопасността и ефикасността на Cenrifki не са установени.

Други лекарства и Cenrifki

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства по лекарско предписание, лекарства отпускани без рецепта, билкови лекарства и хранителни добавки.

Cenrifki може да повлияе на начина, по който някои други лекарства действат, и някои други лекарства могат да повлияят на начина, по който това лекарство действа. Лекарства, билкови или хранителни добавки, които биха могли да бъдат вредни за черния дроб, могат да увеличат риска от увреждане на черния дроб, когато се приемат с Cenrifki (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

По-специално, преди да приемете това лекарство, уведомете Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някое от следните лекарства.

Лекарства, които могат да повишат нивата на Cenrifki в кръвта Ви, което може да увеличи риска от нежелани реакции, например:

- гемфиброзил – лекарство, използвано за намаляване на холестерола
- деферазирокс – лекарство, използвано за лечение на претоварване с желязо
- лETERMOBИР – лекарство, използвано за предпазване от вирусни инфекции след трансплантация на костен мозък
- селперкатиниб – лекарство, използвано за лечение на някои видове рак

Лекарства, които могат да намалят нивата на Cenrifki в кръвта Ви, което може да намали ефективността на Cenrifki, например:

- жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на депресия
- рифампицин, нафцилин – антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции
- карбамазепин, фенитоин – лекарства, използвани за лечение на епилепсия и неврологична болка
- ефавиренц, етравирин – лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция
- бозентан – лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане в белите дробове

Лекарства, които могат да разреждат кръвта, което може да увеличи риска от кървене, например:

- варфарин, хепарин, аписабан, ривароксабан, едоксабан – лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци (антикоагуланти)
- клопидогрел, тикагрелор, прасугрел – лекарства, които предотвратяват сцепването на тромбоцитите (тромбоцитни антиагреганти)

Лекарства, които могат да увеличат риска от инфекции, например:

- лекарства, които могат да отслабят имунната Ви система – имуносупресори като микофенолат мофетил, циклофосфамид или азатиоприн, както и лекарства, използвани за лечение на възпаление, като например болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или продължителна употреба на кортикостероиди (вижте точка 2 „Инфекции“).
- живи или живи атенюирани ваксини – като например ваксини срещу варицела, перорални ваксини срещу полиомиелит или назални ваксини срещу грип (вижте точка 2 „Ваксинации“).

Лекарства, чиито нива в кръвта Ви могат да се повишат, когато се приемат с Cenrifki, което може да увеличи риска от нежелани реакции. Трябва да се внимава, когато такива лекарства се приемат с Cenrifki, например:

- циклоспорин и такролимус – лекарства, използвани за намаляване на имунните реакции и предотвратяване на отхвърляне на органи
- дигоксин – лекарство, използвано за лечение на сърдечни аритмии или нарушения

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Информацията относно употребата на Cenrifki по време на бременност при хора е ограничена. Рискът за нероденото дете не може да бъде напълно изключен. Поради това Cenrifki не се препоръчва по време на бременност и при жени, които могат да забременеят и не използват контрацепция.

Не е известно дали Cenrifki преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите, докато приемате това лекарство, предвид ползите от кърменето за Вашето бебе и ползите от това лечение за Вас.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Cenrifki да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини.

Cenrifki съдържа лактоза

Cenrifki съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Cenrifki

Лечението с Cenrifki трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Cenrifki се предлага под формата на таблетки, които се приемат през устата. Препоръчителната доза е 60 mg, приемана веднъж дневно с храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Вашият лекар ще следи чернодробната Ви функция преди и по време на лечението с Cenrifki. В зависимост от резултатите от тези чернодробни функционални тестове, лечението Ви може да бъде временно спряно или окончателно прекратено.

Ако сте приели повече от необходимата доза Cenrifki

Ако сте приели твърде много Cenrifki, говорете с лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Cenrifki

Приемете дозата възможно най-скоро в същия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Cenrifki

Не спирайте приема на Cenrifki и не променяйте дозата си без първо да се консултирате с Вашия лекар. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции:

Cenrifki може да наруши правилното функциониране на черния дроб (може да засегне до 1 на 10 души).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми като умора, гадене, повръщане, болка в корема, треска, обрив или сърбеж по кожата, загуба на апетит или интерес към храната, тъмна урина или пожълтяване на кожата или очите.

Cenrifki може да увеличи вероятността от развитие на инфекции (може да засегне повече от 1 на 10 души).

Това лекарство може да причини гърдна инфекция на бронхите (бронхит) или белите дробове (пневмония). Кажете на Вашия лекар, ако имате или развиете симптоми на инфекция като кашлица, треска, запушен нос или хрема, зачервено гърло и главоболие.

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- COVID-19

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Грип
- Малки червени или лилави петънца, причинени от кръвоизливи в кожата (петехии).
- Повишена вероятност от поява на синини
- Коремна болка
- Обилно менструално кървене
- Синини (контузия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cenrifki

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, картата тип портфейл и блистера след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cenrifki

Активното вещество е толебрутиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg толебрутиниб. Другите съставки са лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хипромелоза, кросповидон (Тип А), магнезиев стеарат, титанов диоксид, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), макрогол (полиетилен гликол 400) (вижте точка 2 „Cenrifki съдържа лактоза“).

Как изглежда Cenrifki и какво съдържа опаковката

60 mg филмирани таблетки: оранжеви, с форма на капка, филмирани таблетки с дължина 12,7 mm, с вдлъбнато релефно означение “60” на едната страна.

Вашето лекарство се доставя в следните опаковки:

Опаковки от 7 филмирани таблетки в 1 блистер от алуминий-алуминий, запечатани в картонена карта тип портфейл.

Опаковки от 28 филмирани таблетки в 2 блистера от алуминий- алуминий (всеки с 14 таблетки) запечатани в картонена карта тип портфейл.

Опаковки от 98 филмирани таблетки в 7 блистера от алуминий- алуминий (всеки с 14 таблетки) запечатани в картонена карта тип портфейл.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Франция

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>