

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cenrifki 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 140 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Oranžové tablety ve tvaru kapky o délce 12,7 mm, s vyraženým „60“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cenrifki je indikován k léčbě dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (SPRS) bez relapsů během posledních dvou let (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Doporučená dávka je 60 mg perorálně jednou denně s jídlem. Před zahájením léčby a v jejím průběhu je třeba monitorovat funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Úpravy dávky při zvýšení hladin aminotransferáz

Tabulka 1 shrnuje doporučení pro úpravu dávky a monitorování u pacientů, u kterých během léčby dojde ke zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Tabulka 1: Úpravy léčby a monitorování zvýšených hladin aminotransferáz

Laboratorní abnormality	Úpravy léčby
ALT[†] nebo AST[†] > 3 x a ≤ 5 x ULN[†] s klinickými příznaky[‡] NEBO se souběžným celkovým bilirubinem > 2 x ULN	- Je třeba přerušit léčbu. - Laboratorní testy se mají opakovat každé 2-3 dny, dokud se ALT nebo AST nezačnou snižovat, a poté monitorovat jednou týdně, dokud ALT nebo AST neklesnou pod 1,5násobek ULN. - Je třeba vyšetřit, aby se identifikovaly pravděpodobné příčiny.

• ALT nebo AST > 5 x ULN	Pokud je identifikována jiná příčina než léky navozené poškození jater (DILI; <i>drug-induced liver injury</i>), lze zvážít opětovné zahájení léčby, pokud ALT nebo AST klesnou na méně než 1,5násobek ULN. Pokud je ALT nebo AST po opětovném zahájení léčby vyšší než 3násobek ULN, je nutné léčbu trvale ukončit. Pokud není identifikována žádná jiná příčina DILI: • je třeba léčbu trvale ukončit, pokud se jako počáteční příhoda vyskytla kterákoli z následujících příhod: ○ ALT nebo AST vyšší než 8 x ULN ○ ALT nebo AST vyšší než 5 x ULN po dobu delší než 2 týdny ○ ALT nebo AST vyšší než 3 x ULN a celkový bilirubin vyšší než 2 x ULN • Pokud výše uvedená kritéria nejsou splněna, pokračuje se v léčbě podle klinické indikace.
---	--

† ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normy

‡ Únava, nauzea, zvracení, bolest nebo citlivost břicha, horečka, vyrážka, anorexie, žloutenka a/nebo eozinofilie

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky v zamýšlenou denní dobu, užije se co nejdříve tentýž den. Následující den se dávka nezdvójnasobuje, aby se nahradila vynechaná dávka.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě popisných statistik pozorovaných farmakokinetických koncentrací není u pacientů ve věku 65 let a starších nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky, i když při zahájení léčby u těchto pacientů je nutná opatrnost. Tolebrutinib je kontraindikován u pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) až těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater a u pacientů s výchozí hladinou ALT nebo AST vyšší než 1,5 x ULN, alkalickou fosfatázou vyšší než 2 x ULN (pokud není vysvětleno stabilní chronickou poruchou jater) nebo celkovým bilirubinem vyšším než 1,5 x ULN (pokud není důsledkem Gilbertova syndromu nebo poruchy nesouvisějící s játry) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici velmi omezené údaje, proto mají být pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) léčeni tolebrutinibem pouze tehdy, pokud přínos převáží nad rizikem, a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky toxicity. Nejsou žádné údaje u pacientů na dialýze (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cenrifki u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání. Přípravek Cenrifki se musí užívat s jídlem, nejlépe každý den ve stejnou dobu. Tablety se polykají celé a zapijí se vodou (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Pacienti s výchozí hodnotou ALT nebo AST v séru vyšší než 1,5 x ULN, alkalickou fosfatázou vyšší než 2 x ULN (pokud není vysvětleno stabilní chronickou poruchou jater) nebo celkovým bilirubinem vyšším než 1,5 x ULN (pokud není způsobeno Gilbertovým syndromem nebo poruchou nesouvisející s játry) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti se závažnou imunodeficiencí (např. syndrom získané imunodeficiency (AIDS)), onemocněním kostní dřeně nebo závažnou nekontrolovanou aktivní infekcí (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léky navozené poškození jater (DILI)

V klinických studiích byla u pacientů léčených inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy, včetně tolebrutinibu, hlášena klinicky významná DILI, včetně akutního jaterního selhání vedoucího k transplantaci a/nebo úmrtí (viz bod 4.8). Pacienti s již existujícím onemocněním jater a pacienti užívající jiné hepatotoxické léčivé přípravky, rostlinné přípravky nebo doplňky stravy mohou mít při užívání tolebrutinibu zvýšené riziko rozvoje DILI. Současné užívání tolebrutinibu s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, zejména během prvních 12 týdnů podávání, má být prováděno s opatrností, a pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti k těmto přípravkům. Během léčby tolebrutinibem je třeba se vyvarovat užívání rostlinných přípravků nebo doplňků stravy s potenciálním hepatotoxickým účinkem. Tolebrutinib je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Bezpečnostní opatření ke snížení rizika závažného poškození jater.

Léčba tolebrutinibem se nemá zahajovat u pacientů s již existujícím akutním nebo chronickým onemocněním jater nebo u pacientů s výchozí hladinou ALT nebo AST v séru vyšší než 1,5 x ULN, alkalickou fosfatázou vyšší než 2 x ULN (pokud není vysvětleno stabilní chronickou poruchou jater) nebo celkovým bilirubinem vyšším než 1,5 x ULN (pokud není způsobeno Gilbertovým syndromem nebo poruchou nesouvisející s játry).

Ke snížení rizika významného nebo ireverzibilního DILI provádějte krevní testy na ALT, AST, alkalickou fosfatázu a bilirubin před zahájením léčby a poté jednou týdně v prvních 12 týdnech a jednou měsíčně od 4. do 12. měsíce od zahájení léčby. Mezi 12. a 24. měsícem se provádí monitorování každých 6 měsíců. Poté může být prováděno pravidelné monitorování podle potřeby. Po přerušení léčby z důvodu zvýšených aminotransferáz nebo z důvodu roční nebo delší přestávky v léčbě má být obnoveno týdenní monitorování. Během léčby je třeba monitorovat sérové aminotransferázy a bilirubin, zejména u pacientů, u kterých se rozvinou příznaky naznačující jaterní dysfunkci, jako je únava, nauzea, zvracení, bolest nebo citlivost v pravém podžebří, horečka, vyrážka, anorexie nebo žloutenka a/nebo eozinofilie. Pokud je přípravek Cenrifki podáván s jinými potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky, je třeba zvážit další monitorování. Pokud existuje podezření na vyvolání DILI tolebrutinibem, je nutné přerušit léčbu. Pokud je poškození jater navozené tolebrutinibem nepravděpodobné, protože byla zjištěna jiná pravděpodobná příčina, lze zvážit obnovení léčby, pokud ALT nebo AST klesne na méně než 1,5násobek ULN. Pokud nejsou identifikovány žádné jiné příčiny DILI, je nutné léčbu přerušit nebo trvale ukončit (viz bod 4.2).

Zdravotničtí pracovníci musí být obeznámeni s edukačními materiály připravenými pro řízení rizika DILI, včetně sledování funkce jater. Předepisující lékaři musí každému pacientovi / pečující osobě poskytnout příručku pro pacienta a poučit je o důležitosti dodržování plánovaného laboratorního monitorování, známkách a příznacích DILI a o tom, co mají dělat, pokud se u nich objeví známky DILI. Předepisující lékaři musí také informovat pacienty, že součástí balení je karta pacienta, a že pacienti mají tuto kartu nosit neustále u sebe během léčby, aby ji mohli ukázat jakémukoli jinému zdravotnickému pracovníkovi zapojenému do jejich péče.

Infekce

Tolebrutinib může způsobit, že pacienti budou náchylnější k infekcím. Pacienti s aktivními akutními nebo chronickými infekcemi, včetně oportunních infekcí, nesmí léčbu zahájit, dokud infekce neodezní. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce, ihned je vyhodnotit a vhodným způsobem je léčit. Pokud se u pacienta rozvine jakákoli závažná infekce, je třeba zvážit přerušení léčby tolebrutinibem a před opětovným zahájením léčby přehodnotit její přínosy a rizika. Tolebrutinib je kontraindikován u pacientů se závažnou imunodeficiencí, onemocněním kostní dřeně nebo závažnými nekontrolovanými aktivními infekcemi (viz bod 4.3).

Současné užívání s imunosupresivou

Bezpečnost současného užívání imunosupresiv s tolebrutinibem nebyla studována. Při současném užívání tolebrutinibu s imunosupresivou, včetně kortikosteroidů, však byla pozorována vyšší míra výskytu infekcí. Při současném užívání jiných imunosupresivních léčivých přípravků s tolebrutinibem je nutná opatrnost. Data o tom, zda souběžné užívání steroidů k symptomatické léčbě relapsů bylo spojeno se zvýšeným rizikem infekcí, nejsou jednoznačná (viz bod 4.5).

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými atenuovanými nebo živými vakcínami po léčbě tolebrutinibem nebyla studována. Použití živých atenuovaných nebo živých vakcín však může přinést riziko infekcí, proto je třeba se mu vyhnout. Pokud je podání živých atenuovaných nebo živých vakcín potřebné, mají se podat alespoň 2 měsíce před zahájením léčby tolebrutinibem. Vzhledem k mechanismu účinku na funkci B-buněk může tolebrutinib ovlivňovat imunitní odpověď na neživé vakcíny. Pokud je to možné, je třeba provést všechna věkově příslušná očkování neživými vakcínami v souladu se současnými očkovacími doporučeními před zahájením léčby tolebrutinibem (viz bod 4.5).

Hemoragie

U pacientů léčených tolebrutinibem byly hlášeny hemoragické příhody (viz bod 4.8). Nejčastěji hlášenými krvácivými příhodami byly mukokutánní projevy včetně petechií, kontuzí, zvýšeného sklonu k tvorbě modřin a silného menstruačního krvácení. Většina případů byla lehká. Žádné krvácivé příhody nebyly spojeny s trombocytopenií. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na známky a příznaky krvácení, včetně petechií, modřin a neobvyklého krvácení.

Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchami srážlivosti krve, známou poruchou funkce trombocytů, počtem trombocytů pod 150 000/μl nebo při současném užívání tolebrutinibu s antikoagulancii, protideštičkovými látkami nebo dalšími léčivými přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5). Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, je třeba zvýšit frekvenci sledování s ohledem na známky a příznaky krvácení. Při plánování chirurgických zákroků je třeba zvážit přínosy a rizika vysazení léčby tolebrutinibem po dobu 3 až 7 dnů před zákrokem i po něm s ohledem na povahu chirurgického výkonu a riziko krvácení. V závislosti na závažnosti krvácení je třeba léčbu tolebrutinibem přerušit nebo ukončit a zajistit vhodnou symptomatickou léčbu.

Malignity

Podle zkušeností z klinických studií se nezdá, že by tolebrutinib zvyšoval riziko malignity. U onkologických pacientů léčených inhibitory BTK však byly hlášeny druhé primární malignity, přičemž nejčastějším typem byly nemelanomové kožní karcinomy.

Fibrilace/flutter síní

U pacientů léčených tolebrutinibem byly hlášeny případy fibrilace/flutteru síní. Pacienti s anamnézou srdečních arytmií, zejména fibrilace/flutteru síní, a pacienti s rizikovými faktory pro rozvoj fibrilace síní (jako je srdeční selhání nebo hypertenze) mohou být vystaveni zvýšenému riziku. Je třeba

sledovat známky a příznaky fibrilace/flutteru síní, včetně palpitací, závratí, dušnosti nebo diskomfortu na hrudi, a podle potřeby je léčit.

Suicidální myšlenky a chování

Kauzální souvislost mezi léčbou tolebrutinibem a zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek a chování nebyla prokázána, nicméně u pacientů užívajících tolebrutinib byly hlášeny případy suicidálních myšlenek a chování. Pacienti a pečovatelé mají být upozorněni, aby si všímali neobvyklých změn nálady nebo chování nebo vzniku suicidálních myšlenek nebo chování nebo myšlenek na sebepoškození, a aby tyto příznaky okamžitě hlásili zdravotnickým pracovníkům.

Interakce se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C8

Použití léčivých přípravků, které inhibují aktivitu CYP2C8, by mohlo vést ke zvýšeným hladinám tolebrutinibu a sníženým hladinám aktivního metabolitu M2. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP2C8 s tolebrutinibem (viz bod 4.5).

Interakce se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A/2C8

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání tolebrutinibu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A/2C8. Pokud je nezbytné krátkodobě (< 2 týdny) použít středně silný nebo silný induktor CYP3A/2C8, lze v léčbě tolebrutinibem pokračovat. Účinky tolebrutinibu mohou být během této doby oslabeny (viz bod 4.5).

Pomocná látka se známým účinkem

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tolebrutinib je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP2C8 a v menší míře CYP3A4. Aktivní metabolit M2 je vytvářen z tolebrutinibu výhradně prostřednictvím CYP2C8 a je metabolizován hlavně CYP3A4/5 a v menší míře CYP2D6.

Silné nebo středně silné inhibitory CYP2C8

Současné podávání silného inhibitoru CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg dvakrát denně) zvýšilo AUC a $C_{\max}$ tolebrutinibu 8,4násobně a 5,4násobně, zatímco AUC a $C_{\max}$ se snížily 25násobně a 50násobně ve srovnání s jednorázovým podáním tolebrutinibu po jídle. Klinický význam této interakce je nejistý. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP2C8 (např. gemfibrozil) nebo středně silných inhibitorů CYP2C8 (např. deferasirox, letermovir, selperkatinib) s tolebrutinibem (viz bod 4.4). V případě, že je známo, že je pacient pomalý metabolizátor CYP2C8, je nutná opatrnost vzhledem k možným změnám v expozici tolebrutinibu a metabolitu M2.

Silné nebo středně silné induktory CYP3A/2C8

Současné podávání silného induktoru CYP3A/2C8 (rifampicin 600 mg jednou denně) snížilo AUC a $C_{\max}$ tolebrutinibu 6,2násobně, zatímco AUC a $C_{\max}$ metabolitu M2 se u zdravých subjektů snížily 2,4násobně a 1,9násobně. Středně silný induktor CYP3A/2C8 efavirenz může také snížit expozici tolebrutinibu a metabolitu M2. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tolebrutinibu se silnými induktory CYP3A/2C8 (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná) nebo se středně silnými induktory CYP3A/2C8 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, nafcilin). Pokud musí být

krátkodobě (< 2 týdny) podáván středně silný nebo silný induktor CYP3A/2C8, může léčba tolebrutinibem pokračovat (viz bod 4.2).

Imunosupresiva

Při současném užívání jiných imunosupresiv (např. chronicky užívaných kortikosteroidů, nebiologických a biologických chorobu modifikujících antirevmatik [DMARD], mofetil-mykofenolátu, cyklofosfamidu, azathioprinu) s tolebrutinibem je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými atenuovanými nebo živými vakcínami (např. varicella zoster, perorální vakcína proti dětské obrně, nosní vakcína proti chřipce) po léčbě tolebrutinibem nebyla studována a je třeba se jí vyhnout vzhledem k potenciálnímu riziku infekcí. Účinnost neživých vakcín může být během léčby tolebrutinibem snížena (viz bod 4.4).

Protidestičkové látky a antikoagulancia

Opatrnosti je třeba, pokud je tolebrutinib užíván současně s antikoagulací (např. warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) nebo protidestičkovými látkami (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) vzhledem k riziku krvácivých příhod. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, je třeba zvýšit frekvenci monitorování s ohledem na známky a příznaky krvácení (viz bod 4.4).

Substráty transportérů

Tolebrutinib prokázal potenciál inhibovat transportéry P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 a MATE1 *in vitro*. Existuje možné riziko lékových interakcí, proto je třeba dbát opatrnosti při současném podávání tolebrutinibu se substráty citlivými na P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 nebo MATE1 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. digoxin, cyklosporin, takrolimus).

Silné inhibitory CYP3A

Při současném podávání se silným inhibitorem CYP3A (itraconazol 200 mg denně) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tolebrutinibu. Současné podávání tolebrutinibu v dávce 60 mg s itraconazolem po jídle (200 mg OD × 4 dny) zvýšilo AUC a C_{max} tolebrutinibu o 1,88 a AUC a C_{max} metabolitu M2 o 1,78. Při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A není nutná žádná úprava dávky tolebrutinibu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tolebrutinibu těhotným ženám jsou omezené. Tolebrutinib a /nebo jeho metabolity procházejí placentou u králíků. Studie s tolebrutinibem na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu. Nicméně informace o embryofetálním vývoji u aktivního metabolitu M2 nejsou dostatečné, proto nelze vyloučit riziko pro nenarozené dítě (viz bod 5.3). Podávání přípravku Cenrifki se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Kojení

Informace o vylučování tolebrutinibu nebo jeho metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita

Účinky přípravku Cenrifki na fertilitu u lidí nejsou známy. Studie tolebrutinibu a jeho metabolitu M2 na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cenrifki nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou onemocnění covid-19 (25,5 %) a infekce horních cest dýchacích (16,9 %) (viz bod 4.4). Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem je pneumonie po prodělaném onemocnění covid-19 (1,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené s tolebrutinibem z klinických studií jsou uvedeny níže v tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů (SOC) dle MedDRA	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace	covid-19 ¹ Infekce horních cest dýchacích ¹	Chřipka Infekce dolních cest dýchacích a plic ¹
Cévní poruchy		Zvýšená tendence ke vzniku modřin ² Petechie Kontuze
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha ¹
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Silné menstruační krvácení ²
Vyšetření		Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) ³

¹ Zahrnuje více preferovaných termínů.

² Souhrnné údaje z klinických studií EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) a EFC16034 (GEMINI II)

³ ALT vyšší než 3násobek ULN.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Léky navozené poškození jater (DILI)

V pilotní studii EFC16645 (HERCULES) bylo zvýšení ALT nad 3násobek horní hranice normy (ULN) pozorováno u 4,0 % pacientů léčených tolebrutinibem a u 1,6 % pacientů užívajících placebo. U 754 pacientů léčených tolebrutinibem došlo u 0,5 % ke zvýšení ALT nad 20násobek ULN a u 0,3 % došlo ke zvýšení ALT nad 3násobek ULN se současným zvýšením bilirubinu nad 2násobek ULN, všechny bez alternativních příčin DILI a všechny se objevily během tří měsíců od zahájení léčby tolebrutinibem. U většiny pacientů se hladiny jaterních enzymů spontánně upravily bez následků po

trvalém vysazení tolebrutinibu. U jednoho pacienta došlo k jaternímu selhání vyžadujícímu transplantaci jater a pacient následně zemřel v důsledku komplikací po transplantaci (viz bod 4.4).

Infekce

V pivotalní studii EFC16645 (HERCULES) se u 54,4 % pacientů užívajících tolebrutinib vyskytly infekce, přičemž 5,2 % pacientů hlásilo závažné (stupeň 3 nebo vyšší) infekce ve srovnání s pacienty léčenými placebem (2,9 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky infekce byly onemocnění covid-19 (25,5 %) a infekce horních cest dýchacích (16,9 %). U většiny těchto pacientů příznaky vymizely bez trvalého vysazení tolebrutinibu. Nicméně se vyskytl jeden fatální případ pneumonie (bakteriální) u pacienta se zdravotním postižením v souvislosti s opožděnou léčbou, přičemž pacient byl léčen tolebrutinibem v dávce 60 mg po dobu 1,8 roku (viz bod 4.4).

Petechie, zvýšená tendence ke vzniku modřin, silné menstruační krvácení, kontuze

V pivotalní studii EFC16645 (HERCULES) se u 2,7 % pacientů léčených tolebrutinibem vyskytly petechie ve srovnání s 0,3 % pacientů užívajících placebo, a u 3,9 % pacientů léčených tolebrutinibem se vyskytly kontuze ve srovnání s 1,1 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) a EFC16034 (GEMINI II) 1,5 % pacientů léčených tolebrutinibem vykazovalo zvýšenou tendenci k tvorbě modřin oproti 0 % pacientů užívajících placebo a 0,3 % pacientů užívajících teriflunomid, a u 1,7 % pacientek léčených tolebrutinibem se vyskytlo silné menstruační krvácení u ve srovnání s 0,3 % pacientek s placebem a 1 % pacientek užívajících teriflunomid. U 1 % pacientek se silným menstruačním krvácením též došlo k rozvoji lehké nebo středně těžké anemie. Žádná z petechií, modřin, silného menstruačního krvácení nebo kontuzí nebyla v klinických studiích spojena s trombocytopenií. Většina případů byla lehká. Ze studií byli vyloučeni pacienti užívající antikoagulantia nebo protidestičkové léky, pacienti s anamnézou významného krvácení během 6 měsíců před screeningem, s krvácivými poruchami, známou dysfunkcí trombocytů, počtem trombocytů pod 150 000/μl nebo pokud podstoupili velkou operaci během 4 týdnů před screeningem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Přípravek Cenrifki v dávce 240 mg denně po dobu až 14 dnů byl zdravými dospělými subjekty dobře snášen. Znamky a příznaky předávkování tolebrutinibem nebyly stanoveny a pro předávkování neexistuje žádná specifická léčba. Pacienti, u kterých dojde k předávkování, mají být pečlivě monitorováni a je třeba jim poskytnout vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva
ATC kód: L04AA62

Mechanismus účinku

Tolebrutinib je primárně inhibitor Brutonovy tyrozinikázy (BTK). Ačkoli přesný mechanismus, jakým tolebrutinib terapeuticky působí na RS, není zcela objasněn, existují důkazy o tom, že inhibuje aktivace B buněk, makrofágů a mikroglií v periférii a CNS.

Farmakodynamické účinky

Medián ustáleného stavu obsazenosti BTK v mononukleárních buňkách periferní krve byl u zdravých subjektů, kterým byl podáván tolebrutinib v dávce 60 mg/den s jídlem, udržován na úrovni vyšší než 90 % po dobu 24 hodin.

Elektrofyzilogie srdce

Účinek tolebrutinibu a aktivního metabolitu M2 na QTc interval byl hodnocen pomocí modelování koncentrace-QTc účinku dat získaných během studie fáze 1 s vysoce kvalitním záznamem EKG. Při jednorázových dávkách až do 300 mg tolebrutinibu nebyly pozorovány žádné účinky na QTc interval nebo jiné parametry EKG.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tolebrutinibu u SPRS byla hodnocena u dospělých pacientů v jedné randomizované, dvojité zaslepené, dvouramenné, placebem kontrolované, multicentrické, příhodami řízené pivotní studii EFC16645 (HERCULES) s variabilní dobou trvání léčby v rozmezí od přibližně 24 do 48 měsíců.

Celkem 1131 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k užívání tolebrutinibu v dávce 60 mg denně (n=754) nebo odpovídajícího placeba jednou denně (n=377). U všech pacientů (ve věku 18 až 60 let včetně) byla v minulosti diagnostikována relabující remitentní roztroušená skleróza (RRRS), současná diagnóza SPRS, zdokumentovaný důkaz progresu postižení pozorovaný během 12 měsíců před screeningem, výchozí skóre na škále EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) v rozmezí 3 až 6,5 a absence klinických relapsů po dobu nejméně 24 měsíců. Na začátku studie nebyl nikdo vyloučen na základě výsledků MR. Pacienti s ALT, AST a celkovým bilirubinem vyšším než 1,5 x ULN (pokud to není způsobeno Gilbertovým syndromem nebo poruchou nesouvisející s játry) nebo s ALP vyšší než 2 x ULN byli vyloučeni. Neurologická vyšetření byla prováděna každých 12 týdnů a v době podezření na relaps. MR mozku byla provedena na začátku studie a v 6., 12., 18., 24., 36. měsíci a poté jednou ročně až do konce studie.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými skupinami vyvážené. Na počátku studie byl průměrný věk pacientů 48,9 let; 61,5 % žen. Medián doby od nástupu symptomů RRRS byl 16,2 let a průměrné skóre EDSS bylo 5,5. Na počátku studie mělo 12,7 % pacientů jednu nebo více T1 lézí zvyřazených Gd.

Primárním cílovým parametrem byla doba do nástupu potvrzené progresu postižení (zhoršení zdravotního stavu) po 6 měsících (CDP; *confirmed disability progression*). Progrese postižení byla definována jako zvýšení o 1,0 bod nebo více oproti výchozímu skóre EDSS, když bylo výchozí skóre EDSS 5,0 nebo méně, nebo o 0,5 bodu nebo více, když bylo výchozí skóre EDSS vyšší než 5,0. Progrese postižení byla považována za potvrzenou, když bylo zjištěno zvýšení skóre EDSS při pravidelné plánované návštěvě nejméně 6 měsíců po prvním zaznamenání neurologického zhoršení, přičemž v období 90 dnů před provedením hodnocení EDSS při nástupu i při potvrzení nedošlo k žádným relapsům. Další měřítka výsledků zahrnovala nové nebo zvětšující se T2-hyperintenzní léze, zpoždění progresu postižení potvrzené po 3 měsících, potvrzené zlepšení postižení po 6 měsících (CDI; *confirmed disability improvement*) a 20% zlepšení v testu chůze na 25 stop na čas (T25-FW; *timed 25-foot walk test*) a v 9 kolíkovém testu (9-HPT; *9-hole peg test*) potvrzeném po dobu nejméně 3 měsíců.

Na základě analýzy doby do výskytu příhody tolebrutinib signifikantně snižoval riziko 6měsíční CDP o 31 % ve srovnání s placebem (viz obrázek 1). Tolebrutinib také významně snížil riziko 3měsíční CDP o 24 %. Analýza MR prokázala, že u pacientů léčených tolebrutinibem došlo k významnému 38% snížení upraveného průměrného počtu nových a/nebo zvětšujících se T2-hyperintenzních lézí za rok ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Celkově výsledky sekundárního cílového parametru „doba do nástupu trvalého 20% zlepšení v 9-HPT“ nedosáhly statistické významnosti, a výsledky sekundárních cílových parametrů „doba do nástupu trvalého 20% zlepšení v T25-FW po dobu alespoň

3 měsíců“ a „6měsíční CDI“ nedosáhly formální statistické významnosti na základě předem stanoveného hierarchického pořadí testování.

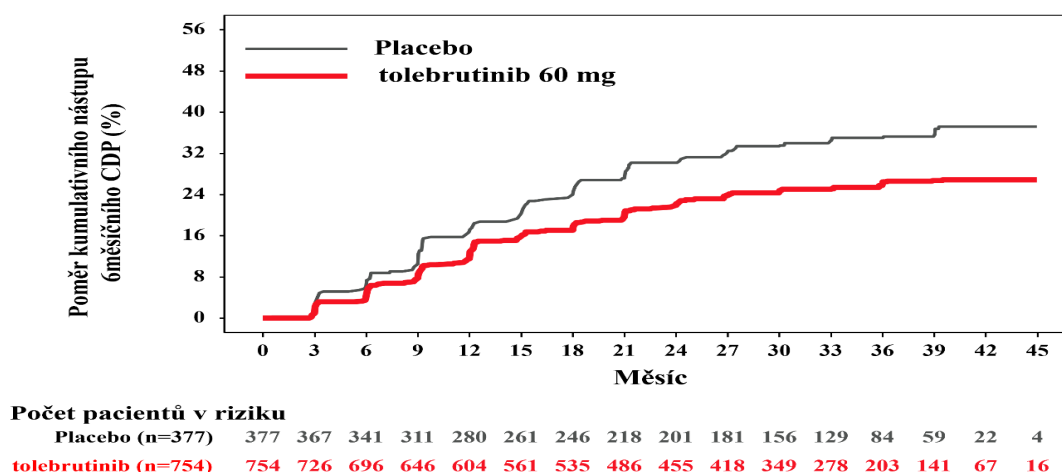
Podrobnější výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3 a Kaplanovy-Meierovy křivky pro 6měsíční CDP jsou uvedeny na obrázku 1.

Tabulka 3 – Klinické a MR cílové parametry u dospělých pacientů se SPRS ve studii EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg denně n = 754	Placebo n = 377
Klinické výsledky		
6měsíční CDP, podíl pacientů	22,6 %	30,7 %
Poměr rizik (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3měsíční CDP, podíl pacientů	27,6 %	34,2 %
Poměr rizik (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Trvalé 20% zlepšení v 9-HPT po dobu nejméně 3 měsíců, podíl pacientů	19,0 %	19,6 %
Poměr rizik (95% CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Trvalé 20% zlepšení v T25-FW po dobu nejméně 3 měsíců, podíl pacientů	41,1 %	49,6 %
Poměr rizik (95% CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6měsíční CDI, podíl pacientů	8,6 %	4,5 %
Poměr rizik (95% CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
Cílový parametr MR		
Nové a/nebo zvětšující se T2-hyperintenzní léze za rok	1,8	2,9
Relativní riziko (95% CI)	0.62 (0.43; 0.90)*	

* kontrolované pro multiplicitu, statisticky významné

Obrázek 1: Studie EFC16645 (HERCULES) - Kaplanova-Meierova křivka kumulativní incidence nástupu 6měsíční CDP –populace ITT



Tolebrutinib prokázal celkový přínos na čas do nástupu 6měsíční CDP u pacientů s T1 lézemi zvýrazněnými Gd na počátku studie nebo bez nich, a to i přes numerické rozdíly ve velikosti dosažených léčebných účinků. Léčebný účinek tolebrutinibu na čas do nástupu 6měsíční CDP v podskupině pacientů s výchozími T1 lézemi zvýrazněnými Gd (tj. aktivní SPRS) (n = 142) (snížení rizika o 65 %, HR 0,35 [95% CI 0,18; 0,66]) bylo numericky vyšší ve srovnání s podskupinou

pacientů bez výchozích T1 lézí zvýrazněných Gd (tj. neaktivní SPRS) (n = 989) (snížení rizika o 22 %, HR 0,78 [95% CI 0,60; 1,01]).

Studie EFC16033 (GEMINI I) a EFC16034 (GEMINI II) byly randomizované, dvojité zaslepené, dvojité maskované, aktivně kontrolované studie s teriflunomidem u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou (RRS). Přibližně 99 % zařazených pacientů mělo diagnostikovanou RRRS a přibližně 1 % SPRS. Obě studie nedosáhly primárního cíle, kterým bylo významné zlepšení roční míry relapsů (ARR; *annualised relapse rates*) ve srovnání s teriflunomidem. Předem specifikovaná analýza dat shromážděných z obou studií prokázala 29% snížení relativního rizika potvrzeného zhoršení postižení po 6 měsících (CDW; *Confirmed Disability Worsening*) u tolebrutinibu ve srovnání s teriflunomidem (HR 0,71 [95% CI 0,53; 0,95]), přičemž 77,9 % příhod 6měsíčních CDW představovalo progresi nezávislou na aktivitě relapsu (PIRA; *progression independent of relapse activity*), definovanou absencí potvrzených relapsů v období 90 dnů před nebo po nástupu zhoršení postižení.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tolebrutinibem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tolebrutinibu byla studována u zdravých subjektů a pacientů s RS. Průměrné hodnoty maximální plazmatické koncentrace tolebrutinibu (C_{max}) a AUC se zvyšovaly více než úměrně dávce při dávkách mezi 5 a 60 mg, ale téměř úměrně dávce při dávkách mezi 60 a 300 mg. Při doporučené dávce 60 mg denně s jídlem byl průměrný ustálený stav (% variační koeficient [CV]) u tolebrutinibu 29,6 (60 %) ng•h/ml a maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) u tolebrutinibu 9,94 (62 %) ng/ml a u metabolitu M2 84,6 (62 %) ng•h/ml a 27,5 (59 %) ng/ml. Metabolit M2 cirkuluje s expozicí v rozmezí od 2,4 do 6,5násobku původní látky a na BTK vykazuje podobnou kovalentní vazebnou schopnost v nanomolárním rozmezí jako tolebrutinib.

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost tolebrutinibu po jednorázové perorální dávce 60 mg s jídlem byla 10,3 %, zvýšena 2násobně ve srovnání se stavem nalačno. Podání jednorázové perorální dávky 60 mg po jídle vedlo ke zvýšení expozice tolebrutinibu 1,77násobně bez zvýšení expozice metabolitu M2. Medián doby do dosažení C_{max} tolebrutinibu a M2 byl přibližně 1,3 hodiny u všech hodnocených populací.

Distribuce

Distribuční objem tolebrutinibu v ustáleném stavu byl přibližně 255 l. Nevázané frakce tolebrutinibu a metabolitu M2 *in vitro* se pohybovaly v rozmezí od 11,1 do 12,5 %, respektive od 8,65 do 38 %. U zdravých subjektů se tolebrutinib a metabolit M2 objevují v mozkomíšním moku (CSF) s průměrným poměrem CSF k plazmě až 1,16, respektive 0,45.

Biotransformace

Tolebrutinib je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP2C8 a v menší míře prostřednictvím CYP3A4. Metabolit M2 je vytvářen z tolebrutinibu výhradně prostřednictvím CYP2C8 a je metabolizován převážně CYP3A4/5 a v menší míře CYP2D6. M2 cirkuluje s expozicí 2,4 až 6,5násobně vyšší než původní látka a na BTK vykazuje podobnou kovalentní vazebnou schopnost v nanomolárním rozmezí jako tolebrutinib.

Eliminace

Po jednorázových dávkách až 300 mg a opakovaných dávkách až 240 mg byly terminální poločasy tolebrutinibu a M2 podobné (4,4 až 7,8 hodiny) a neměnily se v závislosti na dávce po jednorázovém a opakovaném podání jednou denně, a po opakovaném podání nebyla měřitelná kumulace.

Vylučování

Po jednorázové dávce 60 mg radioaktivně značeného tolebrutinibu u zdravých subjektů bylo více než 90 % dávky vyloučeno během 216 hodin, přičemž většina (85 %) radioaktivity byla vyloučena během 72 hodin. Celkem 78 % dávky bylo vyloučeno stolicí a 14 % dávky bylo vyloučeno močí. Nezměněný tolebrutinib představoval 3,8 % radioaktivně značené vyloučené dávky ve stolici a žádný nebyl v moči.

Charakteristiky u specifických skupin pacientů

Pohlaví, tělesná hmotnost, rasa a starší osoby

Na základě popisné statistiky pozorovaných farmakokinetických koncentrací u pacientů nemělo pohlaví, věk (v rozmezí 18 až 76 let), tělesná hmotnost (v rozmezí 37 až 143 kg) ani rasa žádné významné účinky na farmakokinetiku tolebrutinibu.

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové perorální dávce 60 mg tolebrutinibu po jídle u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR nižší než 30 ml/min) nevyžadujících dialýzu byly hodnoty $C_{\max}$ a AUC celkového a nenavázaného tolebrutinibu u účastníků mírně vyšší ($\leq 1,6$ násobek) ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Hodnoty $C_{\max}$ celkového a nenavázaného metabolitu M2 byly podobné a AUC byly mírně vyšší ($\leq 1,2$ násobek). Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin jsou velmi omezené. Tolebrutinib nebyl studován u pacientů vyžadujících dialýzu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Po jednorázové perorální dávce 60 mg tolebrutinibu po jídle u subjektů s lehkou poruchou funkce jater byly AUC celkového a nenavázaného tolebrutinibu a AUC metabolitu M2 podobné (mezi 0,87násobkem a 1,26násobkem). Nebyly provedeny žádné formální studie hodnotící vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku tolebrutinibu. Tolebrutinib je kontraindikován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s výchozí hodnotou ALT nebo AST v séru vyšší než 1,5 x ULN, alkalickou fosfatázou vyšší než 2 x ULN (pokud není vysvětleno stabilní chronickou poruchou jater) nebo celkovým bilirubinem vyšším než 1,5 x ULN (pokud není způsobeno Gilbertovým syndromem nebo poruchou nesouvisející s játry) (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

U potkanů byla v 6měsíční studii toxicity perorálního tolebrutinibu pozorována toxicita limitující dávku, která zahrnovala účinky na imunitní systém (snížená antigenní odpověď a zvýšená náchylnost k rektálním parazitům), krvácení do různých tkání a orgánů (včetně intraokulárního krvácení) a kožní léze. Mikroskopické nálezy v pankreatu (fibróza, chronický zánět a hemoragie) korelovaly s druhově specifickou pankreatickou toxicitou inhibitorů BTK u potkanů. Obecně byla toxicita pozorována při nejnižší podané dávce odpovídající 23násobku a 29násobku AUC v ustáleném stavu při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD) u samců a samic potkanů.

V 6měsíční specializované studii toxicity s perorálním podáváním metabolitu M2 potkanům byly při nejnižší podané dávce pozorovány podobné toxicity jako u tolebrutinibu, což odpovídá 6násobku a 12násobku AUC metabolitu M2 v ustáleném stavu při maximální doporučené dávce tolebrutinibu u člověka (MRHD) u samců a samic potkanů.

Ve 2leté studii karcinogenity tolebrutinibu u potkanů se při nejnižší podané dávce odpovídající 1,2násobku a 4,4násobku AUC v ustáleném stavu při MRHD vyskytlo u samců a samic potkanů krvácení, kožní léze, účinky na imunitní systém a nálezy na slinivce břišní. U samic potkanů se při expozicích 10násobku AUC v ustáleném stavu při MRHD vyskytla zvýšená mortalita, zejména v důsledku předčasné eutanazie v důsledku závažného nitroočního krvácení. Celkově vzato tato zjištění naznačují, že prodloužená léčba tolebrutinibem zřejmě snižuje expoziční limit pro toxické účinky na klinicky relevantní úroveň.

V 9měsíční studii toxicity tolebrutinibu u psů byla pozorována nepříznivá zvýšená hemoragická tendence v mnoha orgánech od 15násobku AUC v ustáleném stavu při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD).

Genotoxický a kancerogenní potenciál

Na základě konvenčních studií *in vitro* a *in vivo* nebyl u tolebrutinibu ani jeho metabolitu M2 pozorován žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků nebyly při expozicích dostatečně převyšujících expozici u člověka (> 100násobek AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce pro člověka) pozorovány žádné účinky tolebrutinibu na reprodukční, embryofetální a prenatální/postnatální vývoj.

V embryofetální vývojové studii tolebrutinibu u králíků však byla při klinicky relevantní expozici metabolitu M2 zaznamenána na dávce závislá neúplná osifikace hyoidní kosti (< 1,3násobek AUC metabolitu M2 v ustáleném stavu při maximální doporučené dávce tolebrutinibu pro člověka). Význam pro člověka není znám.

Po přímém perorálním podání metabolitu M2 ve studiích fertility nebo prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů nebyly při klinicky relevantních expozicích pozorovány žádné biologicky významné účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyamid/Al/poly(vinylchlorid) - Al blistry vložené do papírových pouzder (7 nebo 28 potahovaných tablet) a vložené do krabiček obsahujících 7, 28 a 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.června 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Cenrifki na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout s národní kompetentní autoritou na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřen na minimalizaci rizika léky navozeného poškození jater (DILI).

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Cenrifki uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti, u nichž se očekává, že budou předepisovat,

vydávat nebo používat přípravek Cenrifki, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku nebo jim byl edukační balíček poskytnut:

- Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky (HCP)
- Edukační materiály pro pacienty

1. Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC).
- Pokyny pro předepisující lékaře.

1.1. Pokyny pro předepisující lékaře:

Pokyny pro předepisující lékaře zahrnují následující klíčové prvky:

- Seznam kontraindikací
- Relevantní informace o riziku DILI, jeho sledování a léčbě:
 - Základní informace:
 - o V klinických studiích fáze 3 s tolebrutinibem bylo hlášeno klinicky významné DILI, včetně jednoho pacienta, u kterého došlo k jaternímu selhání, což vedlo k transplantaci, a následně došlo k úmrtí v důsledku komplikací po transplantaci.
 - o Incidence případů zvýšené hladiny sérové alaninaminotransferázy (ALT) v klinických studiích v souladu s informacemi v souhrnu údajů o přípravku.
 - o Všechny případy zvýšení ALT > 20násobek horní hranice normálu (ULN) nebo zvýšení ALT > 3násobek ULN se současným zvýšením bilirubinu > 2násobek ULN se objevily během 12 týdnů od zahájení léčby tolebrutinibem.
 - o Zdůvodnění týdenního monitorování během prvních 12 týdnů.
 - Zahájení léčby:
 - o Před zahájením léčby tolebrutinibem je třeba stanovit hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu, a poté každý týden po dobu prvních 12 týdnů, následně každý měsíc ve 4. až 12. měsíci, poté každých 6 měsíců mezi 12. a 24. měsícem:
 - ~ Je třeba zvážit další sledování, pokud je tolebrutinib podáván s jinými potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky.
 - Během léčby:
 - o Při léčbě zvýšených aminotransferáz a příznaků svědčících o jaterní dysfunkci je třeba dodržovat doporučená opatření (včetně úprav léčby).
 - o Je třeba se vyhnout užívání rostlinných přípravků nebo doplňků stravy s potenciálním hepatotoxickým účinkem
- Důležité informace, které je třeba probrat s pacientem:
 - Poskytnout pacientovi Příručku pro pacienta a informovat pacienta, že součástí balení je Karta pacienta a že ji pacient má mít neustále u sebe během léčby.
 - Pacienta poučit o důležitosti provádění testů sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu před zahájením léčby a poté jednou týdně v prvních 12 týdnech, následně jednou měsíčně ve 4. až 12. měsíci, poté každých 6 měsíců mezi 12. a 24. měsícem léčby tolebrutinibem.
 - Pacienta je třeba poučit o známkách a příznacích DILI.
 - Pacienta je třeba poučit o důležitosti upozornit předepisujícího lékaře v případě zvýšené hladiny jaterních enzymů.
 - Pacienta je třeba poučit o důležitosti upozornit předepisujícího lékaře v případě příznaků DILI.
 - Pacienta je třeba poučit, aby v případě vynechání testu jaterních funkcí okamžitě informoval předepisujícího lékaře.
 - Pacienta je třeba poučit, aby se během léčby vyhýbal užívání rostlinných přípravků nebo doplňků stravy s potenciálním hepatotoxickým účinkem.

2. Edukační materiály pro pacienty

- Příbalová informace
- Příručka pro pacienta
- Karta pacienta

2.1. Příručka pro pacienta:

Příručka pro pacienta obsahuje následující klíčové prvky:

- Doporučení přečíst si příbalovou informaci a Příručku pro pacienta před zahájením léčby.
- Popis rizika DILI.
- Popis známek a příznaků DILI.
- Popis nejlepšího postupu, pokud se objeví známky a příznaky DILI.
- Důležitost a nutnost provedení testů sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu před zahájením léčby, poté jednou týdně v prvních 12 týdnech a jednou měsíčně ve 4. až 12. měsíci, a poté každých 6 měsíců mezi 12. a 24. měsícem léčby tolebrutinibem.
- Pokud dojde k vynechání plánovaného krevního testu jaterních funkcí, ihned informovat předepisujícího lékaře.

2.2. Karta pacienta

Karta pacienta (je obsažena v každém balení spolu s příbalovou informací) je v souladu s označením na obalu a obsahuje následující klíčové prvky:

- Připomenutí pacientovi, že tolebrutinib může způsobit závažné problémy s játry, a požadavek na přísné dodržování pravidelného sledování jaterních funkcí.
- Příznaky mohou zahrnovat únavu, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, horečku, vyrážku nebo svědění kůže, ztrátu chuti k jídlu nebo zájmu o jídlo, tmavou moč nebo zežloutnutí kůže či očí.
- Pokud se objeví příznaky jaterních obtíží, je třeba okamžitě vyhledat lékařské vyšetření nebo konzultaci.
- Zahrnuje kontaktní údaje předepisujícího lékaře

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cenrifki 60 mg potahované tablety
tolebrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2011/001 (7 potahovaných tablet)
EU/1/25/2011/002 (28 potahovaných tablet)
EU/1/25/2011/003 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cenrifki 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

PODROBNOSTI, KTERÉ JSOU UVEDENY NA MEZIOBALU

PAPÍROVÉ POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cenrifki 60 mg potahované tablety
tolebrutinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: laktosu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

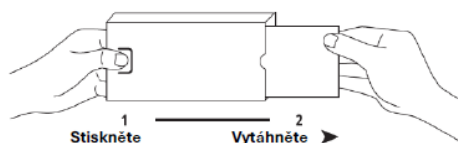
Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pokyny k otevření:

Stiskněte v bodě 1 a současně zatáhněte v bodě 2.

1. Zde stiskněte a podržte
2. Vytáhněte blistr



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2011/001 (7 potahovaných tablet)
EU/1/25/2011/002 (28 potahovaných tablet)
EU/1/25/2011/003 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cenrifki 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTRU**KARTA BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Cenrifki 60 mg potahované tablety
tolebrutinib

Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Kalendářní dny

Pondělí

Úterý

Středa

Čtvrtek

Pátek

Sobota

Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**HLINÍKOVÁ FÓLIE BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cenrifki 60 mg potahované tablety
tolebrutinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Karta pacienta

Přední strana karty

Karta pacienta – Cenrifki (tolebrutinib)

Tato karta obsahuje důležité informace o tolebrutinibu. **Noste ji vždy u sebe.**
Před použitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci a příručku pro pacienta

Tento lék může způsobit závažné problémy s játry. Lékař musí zkontrolovat, zda Vám játra fungují správně. Musí Vám být provedeny následující krevní testy:

- **Před zahájením léčby**
- **Každých 7 dní** v prvních 12 týdnech,
- **Jednou měsíčně** ve 4. až 12. měsíci,
- **Každých 6 měsíců** mezi 12. a 24. měsícem

Další informace o bezpečnosti naleznete v příbalové informaci.

Zadní strana karty

Známky a příznaky problémů s játry

Pokud se u Vás objeví příznaky, jako je únava, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, horečka, vyrážka nebo svědění kůže, ztráta chuti k jídlu nebo zájmu o jídlo, tmavá moč nebo zežloutnutí kůže či očí, okamžitě informujte svého lékaře.

Další léky včetně doplňků stravy:

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména o lécích, které mohou mít vliv na játra, včetně rostlinných přípravků a doplňků stravy. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jméno předepisujícího lékaře:.....

Telefonní číslo předepisujícího lékaře:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Cenrifki 60 mg potahované tablety tolebrutinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cenrifki a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cenrifki užívat
3. Jak se přípravek Cenrifki užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cenrifki uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cenrifki a k čemu se používá

Přípravek Cenrifki obsahuje léčivou látku tolebrutinib. Je to inhibitor proteinkinázy, což je druh látky, která reguluje imunitní systém.

Přípravek Cenrifki se používá u dospělých k léčbě sekundárně progresivní roztroušené sklerózy (SPRS), u kterých v posledních 2 letech nedošlo k relapsu (opětovnému zhoršení příznaků onemocnění).

Roztroušená skleróza (RS) postihuje centrální nervový systém, zejména nervy v mozku a míše. U RS nefunguje imunitní systém (obranný systém těla) správně a napadá ochrannou vrstvu (zvanou myelinová pochva) kolem nervových buněk a způsobuje zánět, který brání správné funkci nervů. Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (SPRS) je popisována jako stádium onemocnění, které následuje po počátečním období relapsu (opětovné zhoršení) RS (RRS) a je charakterizováno postupným, stálým zhoršováním neurologických funkcí a zvyšující se invaliditou.

Ačkoliv způsob, jakým účinkuje léčivá látka přípravku Cenrifki, tolebrutinib, není dosud zcela objasněn, předpokládá se, že působí na specifické imunitní buňky v centrálním nervovém systému, známé jako B buňky a mikroglie. Očekává se, že to sníží aktivaci imunitního systému a zabrání zánětu způsobenému RS, čímž zpomaluje progresi (zhoršování) onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cenrifki užívat

Neužívejte přípravek Cenrifki:

- jestliže jste alergický(á) na tolebrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte středně těžké až těžké problémy s játry.
- jestliže máte závažně oslabený imunitní systém (např. máte syndrom získané imunodeficiency (AIDS), onemocnění kostní dřeně nebo závažné infekce, které nejsou pod kontrolou).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Cenrifki se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte onemocnění jater
- jestliže užíváte nebo plánujete užívat jiné léčivé přípravky, které mohou mít vliv na játra, zejména během prvních 12 týdnů léčby přípravkem Cenrifki. Lékař může zvážit alternativní možnosti těchto léčivých přípravků.
- jestliže užíváte nebo plánujete užívat rostlinné přípravky nebo doplňky stravy. Některé z nich mohou potenciálně ovlivňovat játra, proto byste se měl(a) vyvarovat jejich užívání během léčby přípravkem Cenrifki.
- jestliže máte infekci nebo nejste schopni bránit se proti infekcím (viz bod 2 „Infekce“).
- pokud se chystáte podstoupit očkování (viz bod 2 „Očkování“).
- jestliže máte poruchu srážlivosti krve, nedávno jste podstoupil(a) operaci nebo ji máte naplánovanou, jestliže užíváte léky, které mohou zvýšit riziko krvácení (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Cenrifki“).
- jestliže jste někdy měl(a) nepravidelný srdeční tep, zejména fibrilaci síní.
- jestliže jste měl(a) myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se takové myšlenky objeví, okamžitě kontaktujte (Vy nebo Váš pečovatel) lékaře.
- jestliže užíváte léky, které mohou ovlivňovat hladiny přípravku Cenrifki v krvi (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Cenrifki“).

Tento léčivý přípravek může způsobit, že játra nebudou správně fungovat, zejména v prvních 12 týdnech. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví známky, které by mohly naznačovat možné problémy s játry, jako jsou:

- únava
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest břicha
- horečka
- vyrážka nebo svědění kůže
- ztráta chuti k jídlu nebo ztráta zájmu o jídlo
- tmavá moč
- zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka)

Aby se snížilo riziko problémů s játry, lékař Vám provede krevní test, aby zkontroloval játra:

- než začnete tento přípravek užívat
- po zahájení léčby tímto přípravkem
 - jednou za 7 dní po dobu prvních 12 týdnů,
 - poté jednou měsíčně od 4. do 12. měsíce,
 - poté jednou za 6 měsíců od 12. do 24. měsíce,
 - dále Vám lékař poradí, kdy naplánovat další krevní testy a jak často je provádět.

Pokud jste musel(a) přerušit užívání přípravku Cenrifki kvůli abnormálním výsledkům jaterních testů nebo pokud došlo k přerušení léčby na dobu jednoho roku nebo déle, bude při opětovném zahájení léčby přípravkem Cenrifki potřeba znovu zahájit výše uvedený režim krevních testů.

Pokud vynecháte naplánovaný krevní test, okamžitě informujte svého lékaře a co nejdříve si objednejte nový termín pro provedení krevního testu.

Infekce

- Než začnete užívat přípravek Cenrifki, poraďte se se svým lékařem, pokud máte infekci nebo nejste schopni (schopna) se bránit proti infekcím. Přípravek Cenrifki může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí. Pokud máte aktivní infekci, nesmíte začít užívat přípravek Cenrifki, dokud infekce neodezní.
- Pokud se u Vás během léčby přípravkem Cenrifki objeví jakékoli známky nebo příznaky infekce, jako je kašel, horečka, ucpaný nos nebo rýma, bolest v krku nebo bolest hlavy, ihned o tom informujte svého lékaře. Lékař Vás vyšetří a pokud se u Vás rozvine závažná infekce, může být nutné léčbu dočasně přerušit.
- Léky, které oslabují imunitní systém (např. imunosupresiva), mohou při současném užívání s přípravkem Cenrifki zvýšit riziko vzniku infekcí (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Cenrifki“). Lékař Vám poradí nejvhodnější postup, pokud budete takové léky potřebovat během léčby přípravkem Cenrifki.

Očkování

- Informujte svého lékaře, pokud jste v nedávné době dostal(a) nějakou vakcínu (očkovací látku) nebo plánujete nechat se v blízké době očkovat.
- Během léčby přípravkem Cenrifki nesmíte dostávat živé nebo živé oslabené vakcíny, protože by to mohlo zvýšit pravděpodobnost infekcí (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Cenrifki“).
- Pokud potřebujete očkování živou nebo živou oslabenou vakcínou, má být podána alespoň 2 měsíce před zahájením léčby přípravkem Cenrifki.
- Přípravek Cenrifki může ovlivnit účinnost neživých vakcín. Lékař Vám může doporučit, abyste absolvoval(a) všechna doporučená očkování neživými vakcínami před zahájením léčby přípravkem Cenrifki.

Příručka pro pacienta

Lékař Vám poskytne Příručku pro pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát při léčbě přípravkem Cenrifki. Je důležité, abyste si tuto příručku přečetl(a).

Karta pacienta

Součástí tohoto balení je karta pacienta. Pečlivě si ji přečtěte, mějte ji během léčby neustále u sebe a ukažte ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na Vaší péči.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Cenrifki nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Cenrifki

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem léčivé přípravky vydávané na lékařský předpis, léčivé přípravky dostupné bez lékařského předpisu, rostlinné přípravky a doplňky stravy. Přípravek Cenrifki může ovlivnit způsob, jakým některé jiné léky účinkují, a také některé jiné léky mohou ovlivnit způsob, jakým tento lék účinkuje. Léčivé přípravky, rostlinné přípravky nebo doplňky stravy, které mohou být škodlivé na játra, mohou zvyšovat riziko poškození jater, pokud se užívají společně s přípravkem Cenrifki (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Zejména před užitím tohoto přípravku informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) kterýkoli z následujících léků.

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladiny přípravku Cenrifki v krvi, což může zvyšovat riziko nežádoucích účinků. Mezi příklady patří:

- Gemfibrozil – léčivý přípravek používaný ke snížení hladiny cholesterolu
- Deferasirox – léčivý přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa v organismu
- Letermovir – léčivý přípravek používaný k prevenci virových infekcí po transplantaci kostní dřeně
- Selperkatinib – léčivý přípravek používaný k léčbě určitých typů nádorových onemocnění

Léčivé přípravky, které mohou snižovat hladiny přípravku Cenrifki v krvi, což může snižovat účinnost přípravku Cenrifki. Mezi příklady patří:

- Třezalka tečkovaná – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- Rifampicin, nafcilin – antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí
- Karbamazepin, fenytoin – léčivé přípravky používané k léčbě epilepsie a bolesti nervů
- Efavirenz, etravirin – léčivé přípravky používané k léčbě infekce HIV
- Bosentan – léčivý přípravek používaný k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích

Léčivé přípravky, které mohou snižovat srážlivost krve, což může zvyšovat riziko krvácení. Mezi příklady patří:

- Warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban – léčivé přípravky používané k prevenci krevních sraženin (antikoagulační)
- Klopidoogrel, tikagrelor, prasugrel – léčivé přípravky, které zabraňují shlukování krevních destiček (protidestičkové látky)

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko infekcí. Mezi příklady patří:

- Léčivé přípravky, které mohou oslabit imunitní systém – imunosupresiva jako mofetil-mykofenolát, cyklofosfamid nebo azathioprin, stejně jako léčivé přípravky používané k léčbě zánětů, jako tzv. chorobu modifikující antirevmatika (DMARD) nebo dlouhodobě užívané kortikosteroidy (viz bod 2 „Infekce“).
- Živé nebo živě oslabené vakcíny, jako vakcíny proti planým neštovicím, perorální vakcína proti dětské obrně (podávaná ústy) nebo vakcína proti chřipce podávaná do nosu (viz bod 2 „Očkování“).

Léčivé přípravky, jejichž hladiny v krvi se mohou při užívání s přípravkem Cenrifki zvýšit, což může zvýšit riziko jejich nežádoucích účinků. Při užívání těchto léků s přípravkem Cenrifki je třeba dbát opatrnosti. Mezi příklady patří:

- Cyklosporin a takrolimus – léky používané ke snížení imunitních reakcí a prevenci odmítnutí orgánů
- Digoxin – lék používaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu nebo srdečních poruch

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

O užívání přípravku Cenrifki během těhotenství u lidí jsou k dispozici pouze omezené informace. Riziko pro vaše nenarozené dítě nelze zcela vyloučit. Proto se užívání přípravku Cenrifki během těhotenství a u žen, které by mohly otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Není známo, zda přípravek Cenrifki přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Pokud kojíte nebo plánujete kojít, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař se musíte rozhodnout, zda máte během užívání tohoto léku kojít, a to s ohledem na přínosy kojení pro Vaše dítě a přínosy této léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Cenrifki ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Cenrifki obsahuje laktosu

Přípravek Cenrifki obsahuje laktosu (typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Cenrifki užívá

Léčba přípravkem Cenrifki má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Cenrifki je dostupný ve formě tablet, které se užívají ústy. Doporučená dávka je 60 mg jednou denně s jídlem, každý den nejlépe ve stejnou dobu. Lékař bude před zahájením a během léčby přípravkem Cenrifki sledovat funkci jater. V závislosti na výsledcích těchto testů jaterních funkcí může být Vaše léčba dočasně přerušena nebo trvale ukončena.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cenrifki, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho přípravku Cenrifki, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cenrifki

Užijte dávku co nejdříve ve stejný den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cenrifki

Nepřestávejte užívat přípravek Cenrifki ani neměňte dávku bez předchozí rady se svým lékařem. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

Přípravek Cenrifki může způsobit, že játra nebudou správně fungovat (může postihnout až 1 z 10 osob).

Informujte svého lékaře, pokud máte příznaky, jako je únava, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, horečka, vyrážka nebo svědění kůže, ztráta chuti k jídlu nebo zájmu o jídlo, tmavá moč, nebo zežloutnutí kůže nebo očí.

Přípravek Cenrifki může zvýšit pravděpodobnost rozvoje infekcí (může postihnout více než 1 z 10 osob).

Tento léčivý přípravek může zapříčinit infekci dýchacích cest (zánět průdušek neboli bronchitidu) nebo infekci plic (zápal plic neboli pneumonii).

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo se u Vás objeví příznaky infekce, jako je kašel, horečka, ucpaný nos nebo rýma, bolest v krku a bolest hlavy.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Onemocnění covid-19

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Chřipka
- Malé červené nebo fialové skvrny způsobené krvácením do kůže (petechie).
- Zvýšené riziko vzniku modřin
- Bolest břicha
- Silné menstruační krvácení
- Modřiny (pohmožděniny)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cenrifki uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, papírovém pouzdru a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cenrifki obsahuje

Léčivou látkou je tolebrutinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu. Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, hypromelosa, krosповidon (typ A), magnesium-stearát, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), makrogol 400 (viz bod 2 „Přípravek Cenrifki obsahuje laktosu“).

Jak přípravek Cenrifki vypadá a co obsahuje toto balení

60 mg potahovaná tableta: oranžová potahovaná tableta ve tvaru kapky o délce 12,7 mm, s vyraženým „60“ na jedné straně.

Lék se dodává v následujících velikostech balení:

Balení obsahující 7 potahovaných tablet v 1 Al/Al blistru uloženém v papírovém pouzdře.

Balení obsahující 28 potahovaných tablet ve 2 Al/Al blistrech (každý se 14 tabletami) uložených v papírovém pouzdře.

Balení obsahující 98 potahovaných tablet v 7 Al/Al blistrech (každý se 14 tabletami), uložených v papírovém pouzdře.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
☎☎☎η. +359 (0)2 4942 480

Lucembursko/Lucembursko

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
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

Polska

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

Francie

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

Portugalsko

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland**Slovenská republika**

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>